

Aus dem Medizinischen Zentrum für Gynäkologie und Geburtshilfe der Philipps-
Universität Marburg
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. med. U. Wagner

**Blutflussveränderungen in den kleinen Beckenarterien
im Verlaufe physiologischer Spontanzyklen
bei Frauen unterschiedlichen Alters**

**Untersuchung mittels transvaginaler
Farbdopplersonographie**

Inaugural – Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
dem Fachbereich Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von
Susanne Dörffel
aus Haltern

Marburg 2004

Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin der Philipps-Universität Marburg am 03. Juni 2004

gedruckt mit Genehmigung des Fachsbereichs

Dekan:	Prof. Dr. med. Maisch
Referent:	Prof. Dr. med. Deichert
Correferent:	PD Dr. med. Hackenberg

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	
2.	Theoretische Hintergründe	
2.1.	Doppler-Sonographie	2
2.1.1.	Physikalische Grundlagen	2
2.1.2.	Doppler-Systeme	3
2.1.3.	Signalanalyse	5
2.1.3.1.	Quantitative Signalanalyse	
2.1.3.2.	Semiquantitative Signalanalyse	
2.1.3.3.	Quantitative im Vergleich zu semiquantitativen Messparametern bei Blutflussänderungen	
2.1.4.	Technische Einflussgrößen bei Doppler-sonographischen Messungen	8
2.1.5.	Doppler-Sonographie des inneren Genitale in der Gynäkologie	12
2.2.	Physiologie weiblicher Reproduktion	14
2.2.1.	Anatomie des inneren Genitale	14
2.2.1.1.	Uterus und seine sonographischen Veränderungen während des Zyklus	
2.2.1.2.	Ovarien und ihre sonographischen Veränderungen während des Zyklus	
2.2.1.3.	Arterielle Gefäßversorgung	
2.2.1.4.	Anatomische und vaskuläre Veränderungen im Alter	
2.2.2.	Zyklusphysiologie	17
2.2.2.1.	Hormonverläufe im Menstruationszyklus	
2.2.2.2.	Hormonelle und enzymatische Situation am Ovar	
2.2.2.3.	Veränderungen der Hormonausschüttung im späten Reproduktionsalter	
2.2.3.	Durchblutung weiblicher Beckenorgane	20
2.2.3.1.	Neuronale Regulation des Blutflusses in uterinen und ovariellen Gefäßen	
2.2.3.2.	Hormonelle Regulation des Blutflusses in uterinen und ovariellen Gefäßen	
2.2.4.	Blutfluss während des physiologischen Menstruationszyklus – Doppler-sonographische Untersuchungen	23
2.2.5.	Veränderungen der Durchblutung im späten Reproduktionsalter	26
2.3.	Fragestellung	27

3.	Probandinnen und Methode	
3.1.	Probandinnenkollektiv	28
3.2.	Gegenstand der Untersuchung	29
3.2.1.	Untersuchungsinhalt	29
3.2.2.	Untersuchungsschema	30
3.2.3.	Untersuchungsbedingungen	30
3.2.4.	Untersuchungsgerät	31
3.2.5.	Hormonanalysen	31
3.3.	Durchführung der sonographischen Untersuchungen	33
3.3.1.	Gynäkologischer Status	33
3.3.2.	Sonographische Bestimmung des Ovulationszeitpunktes	33
3.3.3.	Farbdoppler-sonographische Darstellung der Gefäße	33
3.3.3.1.	Arteriae uterinae	
3.3.3.2.	Arteriae ovaricae	
3.3.3.3.	Follikel-/Corpus luteum-Gefäße (intraovarielle Gefäße)	
3.3.4.	Doppler-sonographische Blutflussmessungen	36
3.3.5.	Verarbeitung der Messergebnisse	38
3.4.	Messqualität	39
3.5.	Synchronisation der Zyklen	40
3.6.	Statistische Auswertung	41
4.	Ergebnisse	
4.1.	Probandinnenkollektiv	42
4.1.1.	Größe des Probandinnenkollektives	42
4.1.2.	Zyklusdaten und gynäkologischer Status	42
4.1.3.	Hormonzyklusdaten	43
4.2.	Messqualität	44
4.2.1.	Auffindungsrate der Gefäße	44
4.2.2.	Reproduzierbarkeit der Doppler-sonographischen Einzelmessungen	46
4.3.	Blutflusskurven	48
4.3.1.	Individuelle Blutflusskurven und Kriterien für die Auswertung	48
4.3.2.	Blutflusskurven der einzelnen Altersgruppen	51
4.3.2.1.	Blutflusskurven der Arteriae uterinae	
4.3.2.2.	Blutflusskurven der Arteriae ovaricae und der Follikel-/Corpus luteum-Gefäße	

4.4.	Vergleich von Blutflusskurven auf Basis von v_{mean} und PI	60
4.5.	Vergleich von Hormon- und Blutflusskurven der dominanten Gefäße	62
4.6.	Zusammenfassung der relevanten Ergebnisse	67
5.	Diskussion	
5.1.	Diskussion des Probandinnenkollektives	69
5.2.	Diskussion der Methode	73
5.2.1.	Genauigkeit Doppler-sonographischer Messungen	73
5.2.2.	Reproduzierbarkeit Doppler-sonographischer Messungen	75
5.2.2.1.	Uterine und ovarielle Blutflussmessungen	
5.2.2.2.	Wertigkeit von Pulsatility-/Resistance-Index und v_{mean}	
5.2.2.3.	Einflussfaktoren auf die Reproduzierbarkeit	
5.2.3.	Genauigkeit und Reproduzierbarkeit der Hormonanalysen	85
5.2.4.	Synchronisation der Zyklusverläufe	86
5.3.	Diskussion der Blutflusskurven	87
5.3.1.	Blutflusskurven der Arteriae uterinae	87
5.3.2.	Blutflusskurven der Arteriae ovaricae	93
5.3.3.	Blutflusskurven der Follikel-/Corpus luteum-Gefäße	96
5.3.4.	Blutflusskurven der Frauen im Alter von 40-45 Jahren	98
5.3.5.	Mögliche Auswirkungen im fortgeschrittenen Reifealter auf die Fertilität	103
6.	Zusammenfassung und Ausblick	105
7.	Literatur	107
8.	Anhang	
8.1.	Tabellen	I
8.2.	Exkurs: Theoretische Überlegungen zu Veränderungen des Blutflusses	XVI
8.2.1.	Neue Parameter zur Analyse der Spektralkurvenänderung	XVI
8.2.2.	Zusammenhänge zwischen Δv_{mean} und ΔPI bzw. ΔRI	XX
8.2.3.	Einfluss der S-, D- und T-Komponenten auf die Veränderungen des Blutflusses	XXIII

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Optimierung der technischen Einflussgrößen bei extremen Strömungsgeschwindigkeiten [Deane 1995b, Brennecke 1994]
Tabelle 2:	Normwerte der Hormone im physiologischen Zyklus und in der Postmenopause [Meldrum 1980]
Tabelle 3:	Unterschiedliche Erklärungsansätze direkter sowie indirekter östrogener und progesteroner Wirkung an uterinen/ovariellen Gefäßen
Tabelle 4:	Doppler-sonographische Untersuchungen des Blutflusses in Spontanzyklen
Tabelle 5:	Beschreibung des Probandinnenkollektives
Tabelle 6:	Einschlusskriterien zur Teilnahme
Tabelle 7:	Kriterien für Lutealsuffizienz
Tabelle 8:	Untersuchungsbedingungen für jede(n) Untersuchung/Messzeitpunkt
Tabelle 9:	Testverfahren der Hormonbestimmungen
Tabelle 10:	Einstellung der technischen Einflussgrößen im Color- und PW-Modus
Tabelle 11:	Synchronisationsschema der Messzeitpunkte
Tabelle 12:	Sonographische Zyklusdaten und gynäkologischer Status der Altersgruppen
Tabelle 13:	Hormonzyklusdaten vor Beginn und während der Untersuchung
Tabelle 14:	Anzahl der Einzelmessungen pro Messzeitpunkt im Gesamtkollektiv [Prozentualer Anteil]
Tabelle 15a:	Intraobserver-Reproduzierbarkeit für die Doppler-sonographischen v_{mean} -Messungen
Tabelle 15b:	Intraobserver-Reproduzierbarkeit für die Doppler-sonographischen PI-Messungen
Tabelle 16:	Kriterien für die Auswertung von Veränderungen der Blutflussgeschwindigkeiten im Menstruationszyklus
Tabelle 17:	Kriterienauswertung für die Arteriae uterinae
Tabelle 18:	Kriterienauswertung für die Arteriae ovaricae
Tabelle 19:	Kriterienauswertung für die Follikel-/Corpus luteum-Gefäße
Tabelle 20:	Kriterienauswertung der dominanten Arteria uterina für PI und v_{mean}
Tabelle 21:	Kriterienauswertung der dominanten Arteria ovarica für PI und v_{mean}
Tabelle 22:	Kriterienauswertung der Follikel-/Corpus luteum-Gefäße für PI und v_{mean}
Tabelle 23:	Korrelationen zwischen den Blutflüssen und den Hormonkonzentrationen in der Follikelphase, Rangkorrelationsberechnung nach Spearman
Tabelle 24:	Korrelationen zwischen den Blutflüssen und den Hormonkonzentrationen in der Lutealphase, Rangkorrelationsberechnung nach Spearman

Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1: Entstehung des Dopplereffektes
- Abbildung 2: Spektralanalyse: simultane Erfassung aller vorkommenden Partikelgeschwindigkeiten quantitative Messungen und Nutzung von Indizes (Pulsatility-Index, Resistance-Index) [aus Sohn 1995]
- Abbildung 3: Spektralkurve eines Herzzyklus mit v_{\max} , v_{\min} und v_{mean}
- Abbildung 4: Unterschiedliche Spektralkurventypen (Typ 1-4) mit annähernd gleichem v_{mean} , aber unterschiedlichem PI (graphische Darstellung der eigenen Voruntersuchungen zu dieser Arbeit)
- Abbildung 5: Arterielle Gefäßversorgung im kleinen Becken [aus Netter 1987]
- Abbildung 6: Hormonverläufe im physiologischen Menstruationszyklus [modifiziert nach Breckwoldt/Keck 1994b]
- Abbildung 7: Darstellung der linken Arteria uterina im Color-Modus (Probandin 4)
- Abbildung 8: Darstellung der rechten Arteria ovarica im Color-Modus (Probandin 4)
- Abbildung 9: Spektralkurven der rechten Arteria uterina (Probandin 21)
- Abbildung 10: Spektralkurven der linken Arteria ovarica (Probandin 14)
- Abbildung 11: Spektralkurven des Follikelgefäßes im linken Ovar (Probandin 23)
- Abbildung 12: Blutflusskurven der Arteriae uterinae ($v_{\text{mean}}/\text{SD}$) der Probandin 21
- Abbildung 13: Blutflusskurven der Arteriae ovaricae und der Follikel-/Corpus luteum-Gefäße ($v_{\text{mean}}/\text{SD}$) der Probandin 21
- Abbildung 14: Blutflusskurven der Arteriae uterinae ($v_{\text{mean}}/\text{SD}$) der 20-25jährigen Frauen
- Abbildung 15: Blutflusskurven der Arteriae uterinae ($v_{\text{mean}}/\text{SD}$) der 30-35jährigen Frauen
- Abbildung 16: Blutflusskurven der Arteriae uterinae ($v_{\text{mean}}/\text{SD}$) der 40-45jährigen Frauen
- Abbildung 17: Blutflusskurven der Arteriae ovaricae und der Follikel-/CL-Gefäße ($v_{\text{mean}}/\text{SD}$) der 20-25jährigen Frauen
- Abbildung 18: Blutflusskurven der Arteriae ovaricae und der Follikel-/CL-Gefäße ($v_{\text{mean}}/\text{SD}$) der 30-35jährigen Frauen
- Abbildung 19: Blutflusskurven der Arteriae ovaricae und der Follikel-/CL-Gefäße ($v_{\text{mean}}/\text{SD}$) der 40-45jährigen Frauen
- Abbildung 20: v_{mean} - und PI-Kurven der dominanten Arteria uterina (Probandin 12)
- Abbildung 21: Blutflusskurve der dominanten Arteria uterina und die Hormonkurven der 20-25-jährigen Frauen
- Abbildung 22: Blutflusskurve der dominanten Arteria uterina und die Hormonkurven der 30-35-jährigen Frauen
- Abbildung 23: Blutflusskurve der dominanten Arteria uterina und die Hormonkurven der 40-45-jährigen Frauen

Abkürzungen

A.	Arteria
Aa.	Arteriae
ANOVA	analysis of variance
BMI	body mass index
B-Mode	zweidimensionale Schnittbildmethode zur Darstellung des Gewebes (Brightness-Mode)
c	Geschwindigkeit des Ultraschalls im beschalten Gewebe
Ca²⁺	Calcium-Kation
cAMP	cyclisches Adenosin-Monophosphat
CD	Color-Doppler
CL	Corpus luteum
COX 1/2	Cyclooxygenase 1/2
CV	Variationskoeffizienten
CW	continuous wave
d	Gefäßdurchmesser
df	Freiheitsgrad
DHEAS	Dehydroepiandrosteronsulfat
E₂	Östradiol
EDRF	endothelium derived relaxing factor
EMF	elektromagnetische Flussmessung
EDV	endothelium-unabhängige Vasodilatation
ET	Embryo-Transfer
F	Gefäßfläche bzw. F-Wert
f_D	Dopplershift
f_{Dmax}	maximal zu messende Dopplerfrequenzverschiebung
f₀	Frequenz des Senders
Foll.	Follikel
FSH	Follikel-stimulierendes Hormon
hCG	human chorion gonadotropin
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon
G-Protein	Gi-Protein
Intraclass-CC	Intraclass-Korrelationskoeffizient
IVF	In-vitro-Fertilisation
kHZ	KiloHerz
LH	luteinisierendes Hormon
LPD	Lutealphasendefekt
LUF	luteinized unruptured follicle
MHz	MultiHerz
MZP	Messzeitpunkt
MW	Mittelwert
n	Pulsrate/Pulszahl/Fallzahl
n.s.	nicht signifikant
NO	Stickstoffmonoxid
NO₂	Stickstoffdioxid
NO₃	Stickstofftrioxid
p	Irrtumswahrscheinlichkeit
PDGF	platelet derived growth factor
PI	Pulsatilitätsindex (pulsatility index)
Prog.	Progesteron Prolaktin
PRF	Pulsrepetitionsfrequenz
PRL	/ pulse repetition frequency
PW	pulsed wave
Q	Blutvolumen
r	Korrelationskoeffizient
RI	Widerstandsindex (resistance index)
s²_{within}	Varianz der „Interframe-Messwiederholungen“
s²_{between}	Varianz aller Messzeitpunkte
SD	Standardabweichung
SD_{within}	Standardabweichung der „Inter-Frame-Messwiederholungen“
Sig.	Signifikanzniveau
t	Zeit
t_{dias}	Dauer der Diastole
t_{sys}	Dauer der Systole
TAMX	time average maximum velocity

Test.	Testosteron
transabd.	transabdominal
transvag.	transvaginal
v	Geschwindigkeit
VEGF	vascular endothelial growth factor
v_{max}	max. Geschwindigkeit beim Maximum des Frequenzspektrums (systolischer Peak)
v_{mean}	Mittel der Maximalgeschwindigkeiten des Frequenzspektrums pro Herzzyklus
v_{min}	max. Geschwindigkeit beim Minimum des Frequenzspektrums
VIP	vasoaktive intestinal peptide
ZT	Zyklustag
cos α	Winkel zwischen Abtaststrahl und Blutströmung (Gefäßlängsachse)
Δv_{mean}	Veränderung der mittleren Blutflussgeschwindigkeit
ΔS	Anteil an der v _{mean} -Veränderung im systolischen Bereich
ΔD	Anteil an der v _{mean} -Veränderung im systolischen Bereich
ΔT	Anteil an der v _{mean} -Veränderung durch Veränderung der Pulsfrequenz
π	Verhältnis $\Delta(S)/\Delta(S)+\Delta(D)$
η	Viskosität
σ	Anteil der systolischen Zeit an der „Gesamt-Herzzyklus-Zeit“
2D	zweidimensional

1. Einleitung

Während des physiologischen Menstruationszyklus ist die Durchblutung der weiblichen Reproduktionsorgane Uterus und Ovarien eine wichtige Voraussetzung für die Reproduktionsfunktion. Für die Untersuchung des Blutflusses durch nicht-invasive Meßmethoden ist in der Gynäkologie und Geburtshilfe seit Ende der 70iger Jahre die Doppler-Sonographie von Bedeutung [Fitzgerald 1977, Gill 1978].

Die heute verfügbare moderne gepulste Farbdoppler-Sonographie ermöglicht die Identifikation und Vermessung kleinster Gefäße über die transvaginale Ultraschallsonde [Fleischer 1991, Collins 1991b].

Erstmals vermutete Goswamy [Goswamy 1980] einen Zusammenhang zwischen Fertilität und Doppler-sonographisch bestimmter Durchblutungsveränderung. Diese These wird heute insbesondere im Bereich der IVF-Untersuchungen [Cano 1995, Guanes 1996, Ezra 1993, Tan 1990, Schwartz 1982] bei hormonell stimulierten Zyklen weiterverfolgt.

Detaillierte physiologische Blutflussveränderungen in den versorgenden Gefäßen der Ovarien und des Uterus während des menstruellen Zyklus sowie deren Korrelation mit der hormonellen Situation tragen zum Verständnis der Reproduktionsmechanismen bei. Sie wurden nur in wenigen Arbeiten systematisch und vorwiegend an jungen Frauen untersucht [Albrand 1994, Tan 1996].

Die Problematik der „ungeklärten Fertilität“ („unexplained infertility“) gewinnt in unserer heutigen Gesellschaft, in der die Fortpflanzung mit immer höherem Lebensalter erfolgt, an Relevanz. Mit steigendem Alter ist eine Abnahme der Fertilität festzustellen. Der Anteil der „ungeklärten Fertilität“ nimmt deutlich zu [Van Nord-Zaasra 1991, Tan 1990]. Die Erforschung der Durchblutung der Reproduktionsorgane könnte zur weiteren Klärung der Fertilität in der späten Reproduktionsphase beitragen.

Bis heute liegen keine grundlegenden Doppler-sonographischen Untersuchungen über den Verlauf der uterinen oder ovariellen Durchblutung innerhalb eines Zyklus bei gebärfähigen Frauen in unterschiedlichen Altersgruppen vor.

Ziel dieser Arbeit ist es, im Rahmen eines explorativen Studiendesigns durch transvaginale Doppler-sonographische Messungen der Arteriae uterinae, der Arteriae ovaricae sowie der Follikel-/Corpus luteum-Gefäße Unterschiede der Durchblutung innerhalb eines menstruellen Zyklus in Abhängigkeit vom Alter festzustellen. In diesem Zusammenhang gilt es den Einfluss der Hormone mit in Betracht zu ziehen. Sie gelten als Hauptregulationsfaktoren in der Durchblutung weiblicher Reproduktionsorgane [Toth 1994, Ford 1984].

Des weiteren sollen die in der Doppler-Sonographie üblichen, aber bis heute stark diskutierten [Goswamy 1993], quantitativen und semi-quantitativen Messparameter hinsichtlich ihrer Eignung zur Beschreibung der physiologischen Blutflussveränderungen diskutiert werden.

2. Theoretische Hintergründe

2.1. Doppler-Sonographie

2.1.1. Physikalische Grundlagen

Die Dopplersonographie basiert auf dem von Christian Doppler 1842 postulierten und nach ihm benannten Phänomen. Bei der Bewegung einer Schwingungsquelle (Sender) bzw. der Bewegung des Beobachters (Empfänger) verändert sich die beobachtete Schwingungszahl (Schwingungsfrequenz). Dabei ist der Abstand zwischen Sender und Empfänger umgekehrt proportional zur Schwingungsfrequenz.

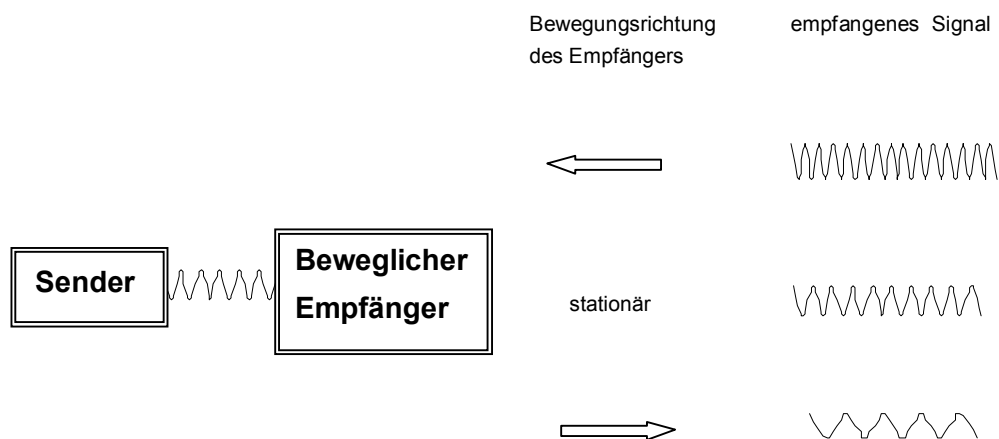


Abbildung 1: Entstehung des Dopplereffektes

Die Frequenzverschiebung (Dopplershift) wird durch folgende Formel beschrieben:

$$f_D = f_0 \cdot v / c \quad (1a)$$

f_D : Dopplershift [Hz]

f_0 : Frequenz des Senders/ der Ultraschallsonde [Hz/MHz]

v : Geschwindigkeit des Senders bzw. Empfängers [m/s]

c : Geschwindigkeit des Schalls im Medium [m/s]

Eine Frequenzverschiebung tritt auch auf, wenn bei stationärem Sender und Empfänger die Schallwellen von einem sich bewegenden Reflektor umgelenkt werden. Sowohl der auf den Reflektor auftreffende als auch der reflektierte Schall werden in ihrer Frequenz verschoben. Den hier auftretenden Frequenzshift macht man sich bei der Gefäß-Dopplersonographie zunutze. Mit einer stiftförmigen Untersuchungssonde (Piezowandler) wird hochfrequenter Ultraschall, in der Regel 4-10 MHz, in den Körper hineingestrahlt. Vom Gewebe, den Gefäßwandungen und den korpuskulären Blutbestandteilen werden kleinste Anteile des Schalls reflektiert, wobei die

mit dem Blut fließenden Teilchen als mobile Reflektoren einen Dopplershift bewirken. Der resultierende Dopplershift f_D ist somit nicht nur von der Geschwindigkeit der Blutströmung, sondern auch von der Positionierung des emittierten Ultraschallstrahles zum untersuchten Gefäß abhängig [Deane 1995a, Brenneke 1994, Sohn 1995].

$$f_{D \text{ (Gefäß)}} = 2 f_0 \cdot v \cdot \cos \alpha / c \quad (1b)$$

v : Strömungsgeschwindigkeit der festen Blutbestandteile [m/s]

c : Geschwindigkeit des Ultraschalls im beschallten Gewebe (ca. 1540 m/s)

α : Winkel zwischen Abtaststrahl und Blutströmung (Gefäßlängsachse)

2.1.2. Doppler-Systeme

Verschiedene Doppler-Messmethoden finden bei Blutflussanalysen ihre Anwendung. Für Untersuchungen des Blutflusses in relativ oberflächlichen Gefäßen werden der konventionelle Continuous-Wave (CW)-Doppler, für selektive Messungen in tiefergelegenen Gefäßen des Abdomens der gepulste (pulsed wave/ PW-) Doppler und zur anatomischen Orientierung der Gefäßverläufe und der Blutflussrichtung der farbcodierte Doppler (Color-Doppler/CD) verwendet.

Im CW-Doppler, dem ersten und einfachsten Typ des Doppler-Ultraschalls, werden die Impulse kontinuierlich über getrennte Kristalle, Sender und Empfänger, in einem Ultraschallkopf ausgestrahlt. Dabei können alle über die ganze Tiefe des ausgesandten Strahls erreichbaren Geschwindigkeiten bzw. Dopplerverschiebungen erfasst werden. Daher findet der CW-Doppler noch heute Anwendung, vor allem in der Echokardiographie zur Untersuchung hoher bzw. pathologischer Blutströmungsgeschwindigkeiten (z.B. Stenosen und Klappenregurgitationen) [Brenneke 1994].

Beim PW-Doppler wird der Ultraschall pulsartig ausgesendet. Das Umschalten von Senden auf Empfangen in derselben Kristallgruppe eines Schallkopfes erfolgt bei einer von der Tiefe des zu untersuchenden Gefäßes abhängigen Frequenz, der sogenannten Pulsrepetitionsfrequenz (PRF). Mit dieser abhängigen Frequenz werden nur Dopplerverschiebungen aus diesem eng begrenzten Tiefenbereich registriert [Deane 1995a]. Daher dient der PW-Doppler der Bestimmung von Blutflussströmungsgeschwindigkeiten in Gefäßen definierter Tiefe. Allerdings ist die Wahrnehmung von extrem hohen Geschwindigkeiten, bedingt durch die oben genannte PRF, eingeschränkt.

Das Duplex-Verfahren, die simultane Darstellung des Gewebebildes im zweidimensionalen B-Mode (Schnittbildmethode) mit spektraler Dopplerinformation, ermöglicht eine optimale Positionierung des Schallkopfes und somit eine bessere Dokumentation des Messortes mit daraus folgender exakterer Geschwindigkeitsbestimmung. Dies erlaubt eine dynamische Interpretation des Flussvolumens [Deane 1995b].

Mittels der Spektralanalyse werden alle von den Erythrozyten als mobile Reflektoren zurückgeworfenen Dopplersignale als Geschwindigkeiten auf einer horizontalen Zeitachse aufgezeichnet. Somit können alle über den Gefäßquerschnitt vorkommenden Geschwindigkeiten erfasst werden. Die unterschiedlichen Geschwindigkeiten der Erythrozyten in dem Messfenster (sample volume) bilden ein Spektrum von Dopplershifts [Brennecke 1994], dessen Fläche und Form von der Hüll- oder Spektralkurve begrenzt wird. Diese Spektralkurve stellt den Verlauf der höchsten momentanen Frequenzverschiebungen/Geschwindigkeiten über die Zeit dar. Mittels Geräte-spezifischer Software werden Signalanalysen semiquantitativ als relative Indizes (Pulsatility-Index, Resistance-Index) bzw. quantitativ als mittlere Blutflussgeschwindigkeit (v_{mean}) durchgeführt. v_{mean} wird entweder als zeitgemittelter Wert der maximalen Geschwindigkeiten (Hüllkurve) oder als zeitgemittelter Wert der mittleren Geschwindigkeiten, in denen alle in den Gefäßquerschnitt vorkommenden Strömungsgeschwindigkeiten berücksichtigt werden, berechnet.

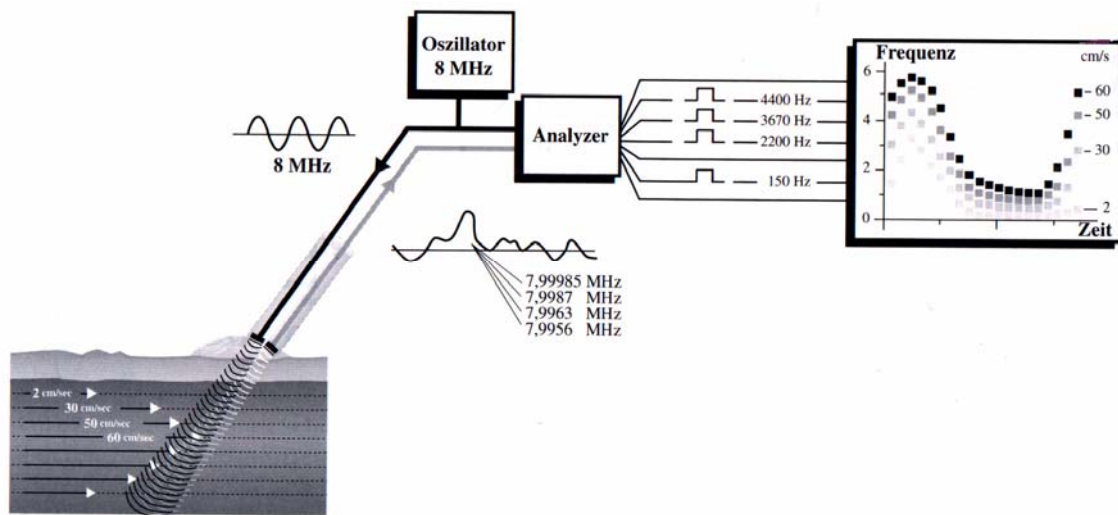


Abbildung 2: Spektralanalyse: simultane Erfassung aller vorkommenden Partikelgeschwindigkeiten, quantitative Messungen und Nutzung von Indizes (Pulsatility-Index, Resistance-Index) [aus Sohn 1995]

Der farbcodierte Doppler (C-Doppler bzw. CD) stellt mit Hilfe der Korrelationsanalyse die Strömungsgeschwindigkeiten entsprechend ihrer Richtung und Geschwindigkeit dar. Somit werden die im gesamten Gewebebild (B-Mode) echoarm erscheinenden Gefäße farbcodiert dargestellt [Deane 1995a, Chaoui 1994]. Der farbcodierte Doppler liefert einen vollständigen Überblick über die Strömungsverhältnisse im gesamten Bereich des B-Bildes und ermöglicht eine flächenhafte Doppler-Analyse. Strömungsbereiche, in denen der Fluss gegen die Richtung der Schallstrahlung bzw. auf den Betrachter zu verläuft, werden in variablen Rottönen dargestellt. Bereiche, in denen er in Richtung der Schallstrahlung bzw. vom Betrachter weg verläuft, werden in variablen Blautönen kodiert [Brennecke 1994]. Der C-Doppler ist eine wertvolle Orientierungshilfe, um das „sample volume“ für den PW-Doppler in den gewünschten Gefäßabschnitt zu setzen und um gezielt die Geschwindigkeit ableiten zu können [Kremkau 1992].

Die "Color Power Angio" bietet eine zusätzliche Möglichkeit der farblichen Gefäßdarstellung. Sie bringt durch Farbcodierung die Kraft und Stärke der Erythrozytenbewegung inkohärent zum Ausdruck. Sie liefert Information über Blutströmung weit weniger abhängig von der Strömungsrichtung und -geschwindigkeit als es durch die Doppler-Signalverarbeitung des herkömmlichen Color-Dopplers möglich ist. Sie kann in sehr niedrigen Strömungsbereichen eingesetzt werden und dient somit der Darstellung minimaler Blutströmungen im Gefäßbett bestimmter Gewebe. Die optimale Wahrnehmung liegt im Strömungsbereich von 0,8-6,0 cm/s weitgehend unabhängig vom einfallenden Winkel der Schallstrahlung [Weskott 1995, Rubin 1994].

In der gynäkologischen Dopplerdiagnostik sind heute transvaginale Messungen mit farbcodierten PW-Dopplern für akkurate und reproduktive Flusskurven von wesentlicher Bedeutung. Die Tiefe der Gefäße, ihr geringer Durchmesser und die in unmittelbarer Nachbarschaft der Messung störende Darmperistaltik machen die Tiefenselektion und Farbkodierung, insbesondere der ovariellen Gefäße, zu einer absoluten Notwendigkeit [Goswamy 1993].

2.1.3. Signalanalyse

2.1.3.1. Quantitative Signalanalyse

Anfängliche Versuche, quantitative Aussagen über die pro Zeiteinheit (t) geflossene Blutmenge (Q) bzw. das Strömungsvolumen zu machen, stießen bald an ihre Grenze. Q/t errechnet sich aus der Fläche (F) des Gefäßquerschnittes und der Strömungsgeschwindigkeit (v) zu

$$Q / t = F \cdot v \quad (2a)$$

Bei kreisrunder Gefäßfläche mit dem Durchmesser (d) gilt

$$Q / t = \pi d^2 / 4 \cdot v \quad (2b)$$

Die sonographische Ermittlung des Gefäßdurchmessers d unterlag unter idealen Bedingungen in In-vitro-Versuchen [Eik-Nes 1982] nur einer Genauigkeit von 90%, die In-vivo durch die systolisch-diastolische Pulsation des Gefäßes auf weitere 10-15% reduziert wurde [Eik-Nes 1984]. Aus diesem Grund wird bei den Gefäßen mit immer geringer werdenden Blutströmungsgeschwindigkeiten und kleiner werdenden Durchmessern weitgehend auf eine Bestimmung des Blutvolumens (Q) verzichtet [Deane 1995a, Stolz 1989].

Die Strömungsgeschwindigkeit (v) ergibt sich nach folgender aus (1b) ermittelter Formel:

$$v = f_d \cdot c / (2 f_0 \cdot \cos \alpha) \quad (3)$$

Die mittlere Blutflussgeschwindigkeit v_{mean} (s. Abbildung 3), entweder als gemittelter Wert der maximalen Geschwindigkeiten oder als intensitätsgewichteter gemittelter Wert der mittleren Ge-

schwindigkeiten, stellt aufgrund seiner proportionalen Beziehung zum Blutflussvolumen (Q) einen indirekten Parameter in der quantitativen Bestimmung dar. Fehlerquellen, die durch die sonographisch nur ungenau zu ermittelnden Gefäßdurchmesser entstehen, entfallen bei alleiniger Beschreibung der mittleren Blutflussgeschwindigkeit v_{mean} .

Fehlermöglichkeiten bei der Ermittlung von Strömungsgeschwindigkeiten (v), insbesondere kleinerer Arterien, ergeben sich durch die Abhängigkeit von technischen Einstellgrößen, wie Winkel, Wandfilter und der Größe des Messvolumens [Kurz 1985, Schmidt 1988, Stolz 1989, Rourke 1992]. Werden diese allerdings konstant gehalten, bietet v_{mean} einen sinnvollen Parameter, um Aussagen zur akuten Änderung des Blutflusses bzw. Blutflussvolumens treffen zu können.

2.1.3.2. Semiquantitative Signalanalyse

Da der quantitative Messparameter v_{mean} als Absolutgröße abhängig von technischen Einstellgrößen ist, wurden relative Parameter geschaffen, die als Messgrößen unabhängig von Störeinflüssen sind.

Die heute gebräuchlichen relativen Doppler-Indizes sind der Resistance-Index (RI) nach Pourcelot [Pourcelot 1974] und der Pulsatility-Index (PI) nach Gosling und King [Gosling 1975].

RI beschreibt das Verhältnis der Kurvenamplitude zur maximalen Geschwindigkeit v_{max} . Die Kurvenamplitude errechnet sich aus der Differenz von maximaler v_{max} und minimaler Geschwindigkeit v_{min} . RI ist ein direktes Maß für den peripheren Widerstand [Schaffer 1989].

$$RI = (v_{\text{max}} - v_{\text{min}}) / v_{\text{max}} \quad (4)$$

v_{max} : max. Geschwindigkeit beim Maximum des Frequenzspektrums (systolischer Peak)
 v_{min} : max. Geschwindigkeit beim Minimum des Frequenzspektrums

Der PI bezieht die über den Herzzyklus gemittelte Blutflussgeschwindigkeit v_{mean} mit ein (Abbildung 3).

$$PI = (v_{\text{max}} - v_{\text{min}}) / v_{\text{mean}} \quad (5)$$

v_{mean} : Mittel der Maximalgeschwindigkeiten des Frequenzspektrums pro Herzzyklus

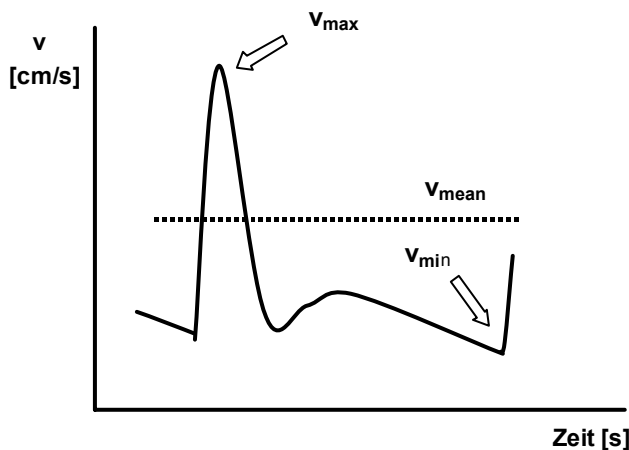


Abbildung 3: Spektralkurve eines Herzzyklus mit v_{max} , v_{min} und v_{mean}

2.1.3.3. Quantitative im Vergleich zu semiquantitativen Messparametern bei Blutflussänderungen

In der klinischen Routine und auch unter Studienbedingungen werden bis heute bevorzugt die Untersucher-unabhängigen semiquantitativen Messparameter PI und RI benutzt.

RI lässt mit Angaben über die maximale Systolen- und die minimale Diastolenhöhe die Form der Spektralkurve völlig unberücksichtigt. Durch RI-Werte kann somit kein Unterschied zwischen einem durchgehend fehlenden diastolischen und einem nur enddiastolisch fehlenden Blutfluss erkannt werden. Zwei Spektralkurven können den gleichen RI-Wert, also Gefäßwiderstand, trotz deutlich unterschiedlicher Blutflussmengen haben. Die Kurjak-Arbeitsgruppe und einige nordamerikanische Arbeitsgruppen bevorzugten aufgrund Untersucher-unabhängiger Vorteile RI-Bestimmungen. Die meisten skandinavischen und britischen Gruppen, insbesondere die Arbeitsgruppe um Campbell, die sich intensiv mit der Doppler-Sonographie in der Gynäkologie beschäftigen, bevorzugen die Verwendung von PI. Mit diesem ist eine differenziertere Aussage möglich, da er unter Einbeziehung der mittleren Flussgeschwindigkeit über den gesamten Herzzyklus auch indirekt den diastolischen Blutfluss berücksichtigt [Deane 1995a].

Die Nutzung der üblichen semiquantitativen Indizes PI und RI für die Analyse der Blutflusskurven wird in gynäkologischen experimentellen Studien immer wieder kontrovers diskutiert [Goswamy 1993]. Problematisch ist nicht die Anwendung der semiquantitativen Parameter, sondern vielmehr die inhaltliche Aussage und Interpretation dieser Parameter bei der Untersuchung von Blutflussveränderungen. In der Diskussion zu dem Thema Blutflussveränderungen in physiologischen und pathologischen Menstruationszyklen wird eine Abnahme der Indizes RI und PI häufig als eine Zunahme des Blutflusses bzw. Blutflussvolumens interpretiert [Albrand 1994, Kupesic 1997a/c].

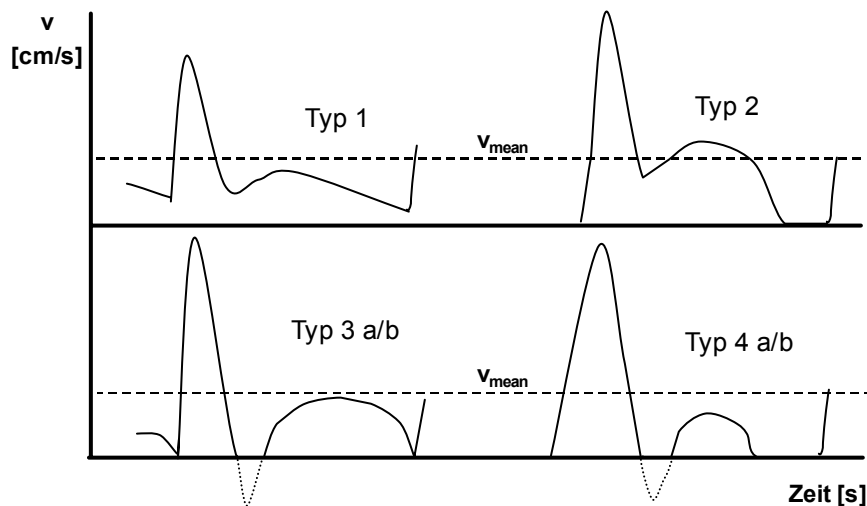
Blutflussveränderungen entsprechen einer Änderung des pro Zeiteinheit zu den Organen transportierten Blutvolumens Q/t , welches proportional zur mittleren Blutflussgeschwindigkeit v_{mean} ist (Formel 2a). Die zwischen definierten Zeitpunkten auftretende Veränderung soll als Δv_{mean} bezeichnet werden.

Für die häufig zur Beurteilung der Blutflussveränderung herangezogenen Messparameter PI bzw. RI wurde nachgewiesen, dass sie nicht linear mit der Volumenflussrate ansteigen. Erst bei großen Blutflussveränderungen treten signifikante PI- bzw. RI-Veränderungen auf [Hüneke 1990]. Auch Schmitt et al. konnten für identische $\Delta Q/t$ und Δv_{mean} , die durch unterschiedliche medikamentöse Manipulationen erhalten wurden, keine entsprechenden Veränderungen des PIs bzw. RIs nachweisen [Schmitt 1991].

In diesem Zusammenhang wurde dann zur weiteren Einschätzung des Blutflusses eine Kurventypenklassifikation entwickelt, in der die Dauer und die Präsenz der diastolischen Flow-Komponente eine zusätzliche Aussage über die Blutflussmenge geben sollte [Goswamy 1988].

Nach dieser Kategorisierung, in der definierte Kurventypen entsprechenden abfallenden PIs zuzuordnen sind, versuchte Albrand [Albrand 1994] eine Häufung einzelner Kurventypen zu bestimmten Zeitpunkten im Menstruationszyklus nachzuweisen. Es konnte keine Korrelation gefunden werden.

In eigenen Voruntersuchungen zu dieser Arbeit ergaben sich für ausgewählte Kurventypen mit annähernd gleichem v_{mean} unterschiedliche PI-Werte (s. Abbildung 4).



- Typ 1:** positive Blutflussgeschwindigkeit während des gesamten Herzzyklus
Typ 2: kein Blutfluss im enddiastolischen Bereich
Typ 3: (a) kein Blutfluss bzw. (b) Rückfluss (gestrichelt) zwischen systolischem und diastolischem Bereich
Typ 4: (a) kein Blutfluss bzw. (b) Rückfluss (gestrichelt) zwischen systolischem und diastolischem Bereich sowie kein Blutfluss im enddiastolischen Bereich

(Klassifikation der Spektralkurventypen n. Goswamy u. Steptoe, 1988)

Abbildung 4: Unterschiedliche Spektralkurventypen (Typ 1-4) mit annähernd gleichem v_{mean} , aber unterschiedlichem PI (graphische Darstellung der eigenen Voruntersuchungen zu dieser Arbeit)

2.1.4. Technische Einflussgrößen bei Doppler-sonographischen Messungen

Die Qualität von farbcodierten Doppler-sonographischen Darstellungen und Messungen, vor allem mit dem quantitativen Messparameter v_{mean} , ist durch die nachfolgend beschriebenen geräteseitigen technischen Parameter limitiert und beeinflussbar.

Breite des Dopplerfensters (sample volume)

Das Dopplerfenster sollte stets gefäßdeckend ausgerichtet und positioniert werden [Schneider 1990]. Wird das Dopplerfenster zu klein gewählt oder am Rand des Gefäßes positioniert, werden die in Gefäßmitte vorkommenden hohen Flussgeschwindigkeiten nicht registriert, so dass zu niedrige Maximalgeschwindigkeiten, insbesondere in der Diastole, und somit zu hohe Werte

für die Widerstandsindizes RI und PI gemessen werden [Schaffer 1989]. Bei zu großem Dopplerfenster kann nicht ausgeschlossen werden, dass Störsignale benachbarter Gefäße mitregistriert werden [Deane 1995a].

Winkelabhängigkeit

Die Winkelabhängigkeit der Dopplerfrequenzverschiebung ist aus Gleichung (1b) ersichtlich. Bei großen Winkeln ($\cos 90^\circ = 0$) wird die resultierende Dopplerverschiebung unendlich.

Die Spektralkurve bleibt bei Winkeln bis zu 60° unbeeinflusst. Bei höheren Werten hingegen verstärken sich die Anteile der Störsignale zu Ungunsten der Nutzsignale, wodurch hohe Geschwindigkeiten weniger präzise erfasst werden. Die Signalkurven flachen unter diesen Bedingungen ab [Deane 1995a]. Bei Winkeln über 70° konnten keine auswertbaren und validen Spektralkurven mehr gemessen werden [Schmitt 1988, Deane 1995a, Stolz 1989]. Bei Nutzung des farbcodierten Dopplers ist bei zunehmender Steilheit des einfallenden Ultraschallwinkels zum Gefäß keine Farbinformation mehr erhältlich.

Bei der Erfassung geringer Geschwindigkeitsbereiche in kleinsten Organgefäßen sollte der Winkel des Ultraschalls zu der zu messenden Blutflussrichtung möglichst gegen 0° ausgerichtet werden, um überhaupt eine sichtbare Dopplerverschiebung zu erkennen [Campbell 1993, Tan 1996, Sladkevicius 1993]. Bei annähernd optimaler Anlotung der zu erfassenden Strömungsrichtung resultiert dann eine schmale Verteilung der Geschwindigkeiten (Spektralbereich) mit hoher Dopplerverschiebung [Sohn 1995]. Unter diesen Bedingungen kann der Dopplereffekt auch ohne Winkelkorrektur verwertet werden [Brennecke 1994].

Aliasing-Effekt und Pulsrepetitionsfrequenz

Die Pulsrepetitionsfrequenz (PRF) gibt die Anzahl der pro Zeiteinheit ausgesandten Ultraschallimpulse wieder. Sie ist von der Messtiefe durch Vorgabe des Dopplerfensters abhängig und liegt in einer Größenordnung von 0,5 bis 12 kHz [Brennecke 1994].

Der „Alias-Effekt“ (lat: anders), eine technisch kaum zu vermeidende Folge bei der Weiterentwicklung der CW- zu den PW-Doppler-Systemen, bezeichnet die Anzeige einer verfälschten „anderen“ Geschwindigkeit. Bei hoher Geschwindigkeit schlägt die Richtungsanzeige in die Gegenrichtung um, so dass trotz steigender Geschwindigkeit der Messwert fällt.

Die maximale Dopplerfrequenzverschiebung, die ohne das Aliasing-Phänomen gemessen werden kann, wird als Nyquist-Grenze bezeichnet. Danach muss die PRF mindestens das Doppelte der maximal zu messenden Dopplerfrequenzverschiebung (f_{Dmax}) betragen:

$$PRF \geq 2 f_{Dmax} \quad \text{bzw.} \quad f_{Dmax} \leq PRF / 2$$

Zur Messung schneller Strömungsgeschwindigkeiten muss die PRF genügend hoch gewählt werden, um ein Aliasing zu verhindern. Bei zunehmender Bildtiefe muss die PRF so niedrig gewählt werden, dass es bei höheren Geschwindigkeiten zum Auftreten des Aliasing-Phänomens kommen kann [Foley 1991, Kremkau 1992, Deane 1995b]. In dieser Situation werden die realen Geschwindigkeiten aufgrund der fehlenden Einhaltung der Nyquist-Grenze zu niedrig gemessen. Nach Möglichkeit sollte die PRF stets so gewählt werden, dass die Dopplersignalkurve den

ganzen verfügbaren Bereich des Spektrogramms ausfüllt [Deane 1995b, Wells 1992, Schaffer 1989].

Ultraschallfrequenz/Art der Sonde

Höhere Ultraschallfrequenzen erzeugen proportional höhere Dopplerfrequenzverschiebungen (Formel (1a)).

Die verwendeten Ultraschallfrequenzen liegen für gynäkologische Messungen je nach Schallkopf, Abdominal- bzw. Vaginal-, zwischen 3,5 und 7 MHz.

Beim Transvaginalschallkopf können aufgrund der geringen Entfernung der Zielorgane, Sonden von 5 bis zu 7 MHz verwendet werden. Diese Frequenzen ermöglichen nicht nur eine Elimination des Aliasing im Bereich gynäkologischer Dopplermessungen, sondern auch die Erfassung sehr niedriger Geschwindigkeiten in den intraovariellen Gefäßen.

Pulszahl (Sensitivität)

Die Pulszahl gibt die Anzahl der Ultraschall-Sendeimpulse pro Richtung wieder, die zur Darstellung einer Linie mit 2D-Color-Daten benötigt werden. Für die Erstellung eines Gewebebildes (B-Modus) wird je ein Puls in jede Richtung des Sektors geschickt. Demgegenüber erfordert ein Dopplerbild (PW-/C-Modus) zahlreiche Pulse pro Richtung, die je nach Anzahl die Sensitivität für Blutströmungen erhöhen bzw. senken. Größere Sensitivität (hohe Pulsrate) erhöht die Wahrnehmung niedriger Geschwindigkeiten, da es zu einer besseren Ausfüllung der Gefäße mit Color-Daten kommt.

Im Gegensatz zum Aliasing und zur PRF, welche die obere Grenze der zu messenden Strömungsgeschwindigkeiten darstellen, bildet die Pulszahl (n) die untere Grenze bei niedrigen Geschwindigkeiten. Eine hohe Pulsrate geht immer auf Kosten der Bildaufbaurrate.

Wandfilter (Wall motion filter)

Der Wandfilter, auch Hochpassfilter genannt, dient zur Unterdrückung der Signale, die von den Gefäßwänden herrühren. Diese sind niederfrequent, weisen aber hohe Intensitäten auf und verursachen dadurch eine Verstärkung der Reflexion im unteren Frequenzbereich. Dieser Tatsache begegnet man durch das Vorschalten von Hochpassfiltern (100-450 Hz) vor die Empfangseinheit [Marsal 1987, Kaesemann 1988]. Wird der Wandfilter zu hoch eingestellt, kommt es zu einem scheinbaren Flow-Verlust, weil außer den Gefäßwandgeräuschen auch der niederfrequente Bereich der Blutflusskurve herausgefiltert wird [Rancke 1990, Schmidt 1988, Kurz 1985]. Der Wandfilter steht in Abhängigkeit zur PRF, so dass bei hoher PRF kein niedriger Wandfilter benutzt werden kann und umgekehrt. Bei den meisten Geräten ist dies im Software-System integriert.

Frame rate (Bildrate)

Die Bildrate ist als Anzahl der Echobilder pro Sekunde definiert. Nach Einstellung aller vorherigen Bildparameter ist sie ein abhängiger Parameter. Die Bildrate fällt ab mit geringerer PRF bzw. steigender Bildtiefe, höherer Pulsrate und zunehmender Größe des farbcodierten Areal [Brennecke 1994]. Um durch eine ausreichende Bildrate besser erkennbare und auswertbare Signale zu erhalten, sollte der farbcodierte Bildausschnitt bei Darstellung kleinster Blutströmungen möglichst klein gewählt werden [Deane 1995a].

Empfangsverstärkung (Low frequency gain)

Die Empfangsverstärkung im farbcodierten Doppler muss so eingestellt werden, dass eine einwandfreie Darstellung einer konstanten Strömung ohne Signalverlust für den Bereich gewährleistet ist, in dem die Strömung liegt. Sie sollte möglichst hoch gewählt werden, ohne jedoch Color-Pixels in Zufallsverteilung abzubilden. Bei zu niedriger Einstellung wird die optische Wahrnehmung kleiner Blutströmungsgeschwindigkeiten erschwert. Große Blutströmungsgeschwindigkeiten werden in diesem Fall unterschätzt.

Die Einstellung der Empfangsverstärkung im PW-Doppler ist so zu wählen, dass das Spektrum mit Grauwertinformation gut gefüllt ist, ohne jedoch ober- oder unterhalb der Basislinie eine Spiegelbildung zu erzeugen. Bei zu hoher Einstellung besteht die Gefahr der Überlagerung durch hochfrequente Störgeräusche und somit der Verzerrung des Messsignals [Schaffer 1989].

Aufgrund der technischen Einflussgrößen stößt der PW-Doppler in Grenzbereichen der Strömungsgeschwindigkeiten an physikalische Grenzen der Bild- und Messgüte. Aufgrund gegenseitiger Beeinflussungen der technischen Messgrößen kann eine Verbesserung der Bild- und der Messqualität nur in Kenntnis der Abhängigkeiten erreicht werden.

Im folgenden wird tabellarisch die Optimierung der technischen Einflussgrößen bei extremen Strömungsgeschwindigkeiten zusammenfassend dargestellt:

Tabelle 1: Optimierung der technischen Einflussgrößen bei extremen Strömungsgeschwindigkeiten [Deane 1995b, Brennecke 1994]

	kleine Strömungsgeschwindigkeit (Problem der Wahrnehmung)	große Strömungsgeschwindigkeit (Problem des Aliasing)
technische Einflussgrößen	niedrige PRF hohe Ultraschallfrequenz kleines farbcodiertes Areal niedriger Wandfilter geringer Winkel hohe Pulsrate	hohe PRF niedrige Ultraschallfrequenz geringe Messtiefe

2.1.5. Doppler-Sonographie des inneren Genitale in der Gynäkologie

In der Geburtshilfe ist die Doppler-Sonographie eine etablierte und anerkannte Methode in der pränatalen Diagnostik und hat sich in der Routine einen festen Stellenwert erobert. In der Gynäkologie dagegen wird die Doppler-sonographische Diagnostik noch nicht als Routineverfahren anerkannt, sondern wird überwiegend unter wissenschaftlichen Aspekten betrachtet [Sohn 1995].

Hier wird sie schwerpunktmäßig für die Durchblutungsdiagnostik des inneren Genitale im physiologischen [Tan 1996, Albrand 1994], im pathologischen [Kupesic 1997b/c, Glock 1995, Steer 1994, Tinkanen 1994a/b] und im stimulierten Zyklus im Rahmen der Sterilitätsdiagnostik [Guanes 1996, Cano 1995, Meldrum 1993] eingesetzt. Des weiteren werden Untersuchungen der Durchblutung von benignen und malignen Tumoren durchgeführt [Bourne 1989, Kurjak 1996].

So sind in zahlreichen Studien detaillierte Vorstellungen über physiologische Veränderungen des Blutflusses während des menstruellen Zyklus mit Hilfe der nicht-invasiven sonographischen Diagnostik generiert. Diese tragen zum weiteren Verständnis physiologischer Reproduktionsmechanismen bei.

Mit Weiterentwicklung zum farbcodierten Doppler-Duplexverfahren in den letzten 15 Jahren ist heute eine valide Differenzierung und Messung kleinster Arterien in den weiblichen Beckenorgane und ihrer Flussgeschwindigkeiten möglich. Dies konnte schon früh in In-vitro- [Kaesemann 1986] und In-vivo-Versuchen [Völker 1990, Veille 1989, Hüneke 1990] nachgewiesen werden.

Die Reproduzierbarkeit der Doppler-sonographischen Messungen ist bei der Frage nach physiologischen Änderungen während des Menstruationszyklus von großer Wichtigkeit. Einflussfaktoren für eine eingeschränkte Reproduzierbarkeit sind auf der einen Seite die Untersucher-unabhängigen Faktoren wie Änderung der Herz-Kreislauffunktion mit Herzfrequenz und Blutdruck sowie Atemfrequenz und unterschiedliche Untersuchungsbedingungen. Auf der anderen Seite sind es die Untersucher-abhängigen Faktoren, welche von den oben aufgeführten technischen Einflussgrößen, z. B. der Winkелеinstellung, abhängig sind. Letztere bilden ein großes Problem, da bei kleinen Fehlern in der Erstellung der Blutflussspektralkurven Variationen bis zu 10% bei den relativen Indizes PI/RI auftreten können. Die Variation kann für den Parameter v_{mean} , der mittleren Blutflussgeschwindigkeit, noch relevanter werden [Thompson 1986].

Speziell die „Untersucher-abhängige (Intra-observer)“-Variabilität wurde mehrfach für verschiedene Arten der Messwiederholungen in den uterinen und extra-/intraovariellen Gefäßen während des physiologischen Zyklus untersucht. Zur Beurteilung der Reproduzierbarkeit erwies es sich als sinnvoll, neben der Aussage mittels des Variationskoeffizienten (CV) auch den Intraclass-Korrelationskoeffizient (Intraclass-CC) heranzuziehen [Tekay 1996, Sladkevicius 1995]. Der CV beschreibt das Verhältnis der Standardabweichungen der Messwiederholungen innerhalb eines Subjektes zum Mittelwert der gesamten Messungen aller Subjekte. Der Intraclass-CC dagegen beschreibt den Anteil der Varianz der Messungen zwischen den Subjekten im Ver-

hältnis zur Gesamtvarianz, der Summe aus der Varianz der Messungen innerhalb eines Subjektes und der Varianz zwischen den Subjekten.

Es konnte eine akzeptable Reproduzierbarkeit aller drei Gefäßarten bei Messwiederholungen gefunden werden, die durch Neuerstellung von Spektralkurvensequenzen erhalten wurden (Inter-frame-Variabilität). Bei Messwiederholungen zu unterschiedlichen Zeitpunkten blieb die Reproduzierbarkeit ovarieller Gefäße eher fraglich.

2.2. Physiologie weiblicher Reproduktion

2.2.1. Anatomie des inneren Genitale

2.2.1.1. Uterus und seine sonographischen Veränderungen während des Zyklus

Der Uterus erreicht nach Abschluss der Reifeentwicklung eine Länge von 6-8 cm bei einem a.p.-Durchmesser von 3-4 cm [Fleischer 1986]. Das Cavum ist vom Endometrium ausgekleidet, welches durch Steuerung der Sexualsteroiden zyklischen Veränderungen unterliegt. Das Drüsenepithel proliferiert in der Follikelphase unter Östrogeneinfluss und ist sonographisch als hyporeflektives Endometrium auszumachen. Zur Ovulation erreicht es sonographisch eine Höhe von ca. 1,0-1,2 cm und zeichnet sich als mittzyklischer Typ mit Randsaum und Mittelecho aus [Deichert 1993a]. Durch Progesteron wird das proliferierte Endometrium sekretorisch umgewandelt. Etwa um den 22.-24. (7.-8. postovulatorischen) Zyklustag hat die sekretorische Aktivität ihr Maximum erreicht, das Endometrium ist dann für die Implantation der Blastozyste optimal vorbereitet [Breckwoldt 1994a]. In der Sekretionsphase ist sonographisch meist noch ein leichter Zuwachs zu verzeichnen und das Endometrium stellt sich deutlich hyperreflektiv dar [Deichert 1993a].

2.2.1.2. Ovarien und ihre sonographischen Veränderungen während des Zyklus

Die Ovarien liegen an der seitlichen Beckenwand medial der iliakalen Gefäße. Bei prämenopausalen Frauen konnte das durchschnittliche Ovarvolumen sonographisch zwischen 8-9 cm³ ausgemessen werden. Im Zuge der Follikelreifung entwickelt sich aus einer Kohorte mehrerer Sekundärfollikel ein echoarmer dominanter Follikel zum Graaf-Follikel. Der ovulationsbereite Graaf-Follikel weist sonographisch eine Größe von 20-24 mm auf [Hackelöer 1978, Fleischer 1982].

Nach der Ovulation entsteht durch Luteinisierung der rupturierten Follikelwand das Corpus luteum, das seine maximale Aktivität mittluteal am 7.-8. postovulatorischen Tag erreicht. Im Frühstadium entspricht das Corpus luteum einer runden, zystischen, binnenechoreichen Formation, die sich im weiteren Verlauf zur soliden Gesamtformation mit echoreicher Außen- und echoarmer Binnenstruktur ausbildet [Deichert 1993b]. Bleibt die Befruchtung aus, verliert das Corpus luteum nach etwa 10 Tagen seine Aktivität, es unterliegt der Luteolyse. Die zurückgebliebenen bindegewebigen Strukturen lassen sich als Corpus albicans identifizieren [Breckwoldt 1994a].

2.2.1.3. Arterielle Gefäßversorgung

Die Arteria uterina, als viszeraler Ast der Arteria iliaca interna, verläuft im Ligamentum latum über den Ureter hinweg zum zerviko-corporalen Übergang des Uterus. Dort teilt sie sich in die Rami ascendens und descendens bzw. vaginalis, die seitlich des Uterus in auf- und absteigender Richtung verlaufen.

Der Ramus vaginalis beteiligt sich an der Blutversorgung der Cervix uteri sowie des oberen Teiles der Vagina. Der Ramus ascendens gibt weitere Äste ab, die das Corpus uteri, die Tube sowie einen Teil des Ovars versorgen.

Im Myometrium stellt sich die mittlere Schicht besonders gefäßreich dar (Stratum vasculosum). Die stärkste Änderung in der Vaskularisation findet während des Aufbaus des Stratum functionalis endometrii statt. Es entwickeln sich durch ausgeprägte Angiogenese aus den Basalarterien des Stratum basale die Spiralarterien, die sich in Arteriolen und ein ausgeprägtes Kapillarnetz verzweigen [Schiebler 1991]. An den deutlichen Formveränderungen der Spiralarterien im Uterus während des Zyklus wird die wechselnde Stoffwechselaktivität vom Myometrium und Endometrium sichtbar [Farrer-Brown 1970].

Die Arteria ovarica entspringt direkt aus der Aorta abdominalis unterhalb der Nierenarterien. Sie tritt am Rand des kleinen Beckens in das Ligamentum suspensorium ein, in dem sie bis zum Ovar verläuft. Im Bereich des Ovarhilus anastomosiert sie mit dem Ramus ovaricus der Arteria uterina [Benninghoff 1985, Netter 1987]. Diese Arterienanastomose bildet die genitale Gefäßarkade [Kupesic 1996]. Die Arteria uterina übernimmt somit einen nicht unbedeutenden Anteil der Blutversorgung des Ovars.

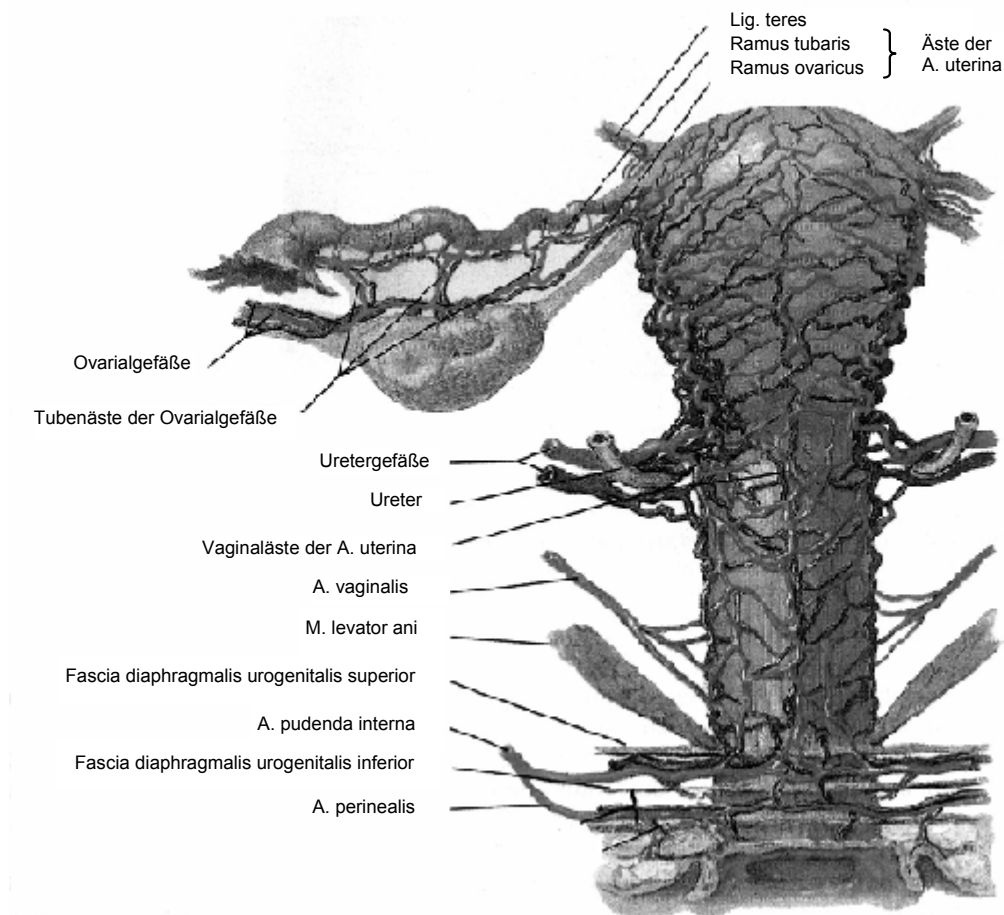


Abbildung 5: Arterielle Gefäßversorgung im kleinen Becken [aus Netter 1987]

Arterielle Äste der Gefäßanastomose penetrieren vom Hilusbereich ins ovarielle Stroma, wo sie einen helicalen bzw. stark geschlängelten Verlauf annehmen. Diese sogenannten Spiral- bzw. Helikalarterien, ein Gefäßtypus des Hochdrucksystems, gewährleisten durch Größenanpassung die Steigerung der Durchblutung während des Zyklus, die aufgrund der Neoangiogenese mit stetig zunehmender Anzahl an Follikelgefäßen benötigt wird. Bei Regression des Corpus luteums reduzieren sie sich wieder auf ihren Ausgangswert [Kupesic 1996].

Ab dem Sekundärstadium eines Follikels ist die Theka interna- und die Granulosa-Schicht nachzuweisen. Erstere zeichnet sich durch Gefäßreichtum aus, während zweite keine Beziehung zum Gefäßsystem hat. Autoradiographische und morphometrische Untersuchungen von Kranzfelder [Kranzfelder 1989] zeigen in der späten Proliferationsphase eine dem Follikelwachstum adaptive Zunahme des perifollikulären Netzwerkes durch Neubildung kapillarer Gefäße zwischen der Theka interna- und der Granulosa-Schicht. Nach der Ovulation erkennt man die Faltung sowie eine stärker ausgeprägte Vaskularisierung der Follikelwandung. Dadurch gewinnen die zuvor gefäßlosen Granulosazellen Anschluss an das Gefäßsystem. Dieses ist essentiell für die endokrine Funktion des Corpus luteum [1994c]. Die maximale Kapillarisation des Corpus luteum ist ungefähr eine Woche nach der Ovulation erreicht [Reynolds 1973].

2.2.1.4. Anatomische und vaskuläre Veränderungen im Alter

Während des Klimakteriums treten sowohl auf hormoneller als auch auf organischer Ebene erhebliche Veränderungen auf. Zuerst kommt es zur Erschöpfung der Ovarfunktion. Die bei der Geburt angelegten 300 000-500 000 Primordialfollikel sind zu Beginn des Klimakteriums bereits weitgehend degeneriert. Im weiteren Verlauf kommt es zur Größenreduktion der Ovarien und die Anzahl der Follikel reduziert sich bis hin zum kompletten Fehlen [Sumnaria 1998]. Es kommt zum Abbau des kapillaren Gefäßnetzes, der auch Doppler-sonographisch nachgewiesen werden kann [Kupesic 1997a, Sladkevicius 1995]. Histomorphologisch korreliert dies mit einer relativen Zunahme an Fibroblasten und Bindegewebe im Ovar [Barber 1994].

Zu einer muskulären Rückbildung des Uterus und dem Ausbleiben der Endometriumumwandlung kommt es erst einige Zeit später in der Menopause. Im Gegensatz zur Ovarfunktion sind die zyklischen Veränderungen des Uterus während der Menopause noch über einen längeren Zeitraum von ca. 5 Jahren durch Hormonsubstitution reaktivierbar [Guanes 1996, Zalud 1993, Dören 1997].

2.2.2. Zyklusphysiologie

2.2.2.1. Hormonverläufe im Menstruationszyklus

Die im Hypophysenvorderlappen gebildeten Gonadotropine LH und FSH gehören zu den Glucoproteinen, die sich aus einer identischen α -Untereinheit und einer hormonspezifischen β -Untereinheit zusammensetzen. Sie entfalten ihre biologische Wirkung am Ovar nach Bindung an spezifische membranständige, G-Protein-gekoppelte Rezeptoren und steuern die Ovarfunktion [Rossmann 1990]. Die hypophysäre Gonadotropin-Ausschüttung erfolgt pulsatil in Abhängigkeit der hypothalamischen GnRH-Stimulation. Die Pulsatilität nimmt zum Ovulationszeitpunkt in Amplitude und Frequenz zu [Rossmann 1991]. Die Pulsatilitätsregulation der GnRH-produzierenden Neurone im Hypothalamus ist ungeklärt [Marshall 1991]. FSH induziert in den Granulosazellen durch Aromatisierung von C_{19} -Steroiden den Östradiolanstieg sowie die LH-Rezeptoren an den Granulosazellen, so dass es durch zusätzliche Rückkopplung des Thalamus durch den Östradiolanstieg zur Auslösung des sprunghaften LH-Anstieges und -Peaks kommt [Ryan 1993]. Die hohe LH-Konzentration induziert durch Prostaglandine und Proteasen die Ovulation, die im Mittel 16-38 Stunden nach dem LH-Anstieg stattfindet [WHO 1980, Testart 1986]. Weiterhin wird durch den LH-Peak die Progesteronsynthese durch cAMP-Steuerung an der Theka-Interna-Zelle induziert.

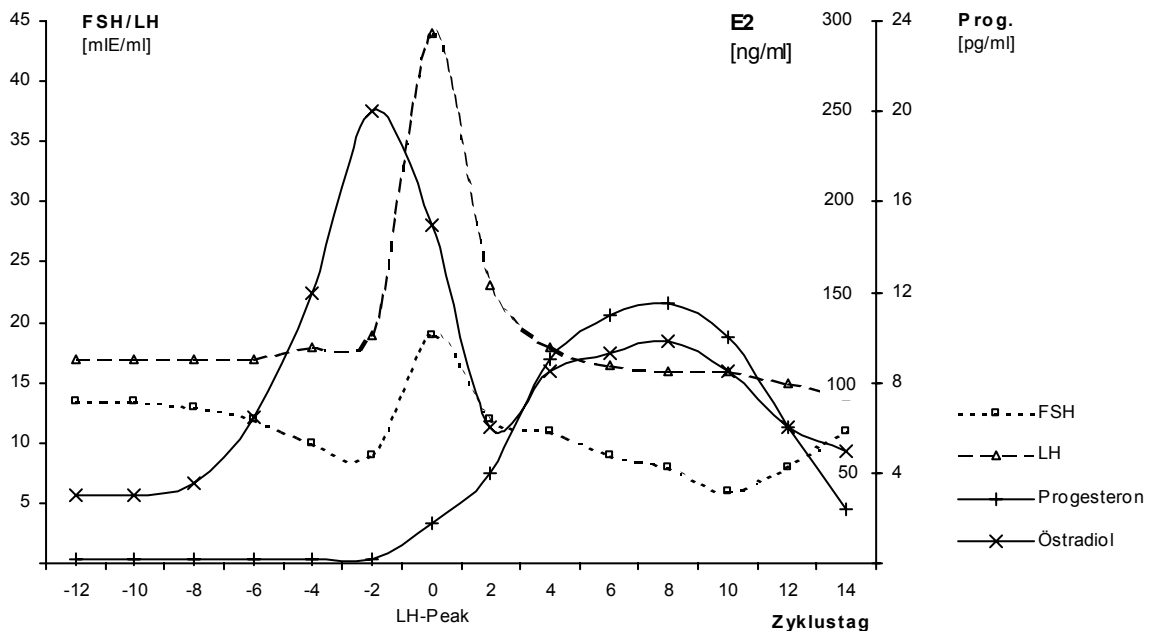


Abbildung 6: Hormonverläufe im physiologischen Menstruationszyklus [modifiziert nach Breckwoldt/Keck 1994b]

Die Steroidhormone, Östrogen und Progesteron, werden unter Einfluss des FSH und LH gebildet. LH bewirkt an der Theka-Interna-Zelle über C_{21} -Steroide die Bildung von Progesteron und

C₁₉-Steroiden. Ein Progesteron-Anstieg ist vor dem mittzyklischen LH-Peak nachzuweisen [Yen 1986]. Die C₁₉-Steroide werden in den Granulosazellen unter FSH durch Aromatisierung zu Östradiol umgewandelt. Eine ausgeprägte Angiogenese des Follikels und Corpus luteums, induziert durch LH, sorgt für einen Abtransport der Syntheseprodukte. Es kommt durch Östradiol zu einer intrazytoplasmatischen Rezeptor-Induktion an den ovariellen und uterinen Gefäßen [Toth 1994, Tamura 1989] und am Endometrium [Moutsatsou 1997]. Die Induktion von östrogenen Rezeptoren im humanen Endometrium sezerniert Wachstumsfaktoren, wie den VEGF (vascular endothelial growth factor), der verantwortlich für die Proliferation des Endometriums sowie die endometriale Angiogenese ist [Moller 2001]. Östrogen verursacht eine Hochregulation seiner eigenen Rezeptoren und die Expression von Progesteronrezeptoren, so dass das Gewebe für Progesteron sensibilisiert ist [O'Malley 1991]. Progesteron bewirkt eine sekretorische Umwandlung des Endometriums sowie eine entsprechende Veränderung der Gefäße.

Inhibin, ein Glykoprotein, das in der Follikelflüssigkeit in ansteigender Konzentration gefunden wird, übt ebenfalls Einfluss auf den physiologischen Zyklus aus, indem es sich hemmend auf die hypophysäre FSH-Freisetzung auswirkt [Qu 1995]. Bei der Inhibinbildung in den Granulosazellen ist FSH der physiologische Regulator. Es kann ein linearer dosisabhängiger Anstieg des Inhibins nachgewiesen werden [Hee 1993].

2.2.2.2. Hormonelle und enzymatische Situation am Ovar

Der LH-Gipfel löst eine Rezeptor-abhängige intrazelluläre Konzentrationssteigerung des cAMPs im Follikel aus [Breckwoldt 1994b]. Das Adenosin-Monophosphat bewirkt die Oocyten-Reifung, die Luteinisierung der Granulosa-Zellen und den Anstieg der Progesteron- und Prostaglandin-Ausschüttung [Yen 1986]. Der beginnende Progesteron-Anstieg wiederum aktiviert die proteolytischen Enzyme Collagen und Plasmin, die für die Digestion des Kollagen in der Follikelwand verantwortlich sind [Breckwoldt 1994c]. Diese hormonell-enzymatische Situation sowie die maximale Ausdehnung des Follikels auf eine durchschnittliche Größe von 20-24 mm zum Ende der Proliferationsphase [Hackelöer 1979, Fleischer 1982] sind die Faktoren, die die Follikelruptur triggern [Epsey 1974, Beers 1975]. LH spielt für die Angiogenese im Ovar eine wichtige Rolle, da es durch G-Protein-gekoppelte LH-Rezeptoren zur Induktion des VEGF kommt, dem angiogenetisch wirksamsten nachgewiesenen Faktor im Corpus luteum [Neulen 1995].

2.2.2.3. Veränderungen der Hormonausschüttung im späten Reproduktionsalter

Die endokrinologische Situation ändert sich in der Menopause, die im Durchschnitt um das 50. Lebensjahr liegt, erheblich [Cramer 1994]. Während die zentralen Regulationsmechanismen von Hypothalamus und Hypophyse funktionsfähig bleiben, erlischt die Ansprechbarkeit der Ovarien auf gonadotrope Reize. Es kommt bei anfangs noch normaler Östrogenkonzentration zu einer stufenweise endokrinen Erschöpfung des Inhibins, was bei erhaltender Funktion der Hy-

pophyse zu erhöhten FSH-Spiegeln (≥ 50 IE/ml) im Blut führt. Mit zunehmendem Funktionsverlust fallen die Östrogen- und Progesteron-Konzentrationen ab [Breckwoldt 1994c].

Der Beginn dieser hormonellen Veränderungen ist schon um das 37.-38. Lebensjahr zu erkennen [Te Velde 1998]. Der FSH-Anstieg kann auch bei Lee und seiner Arbeitsgruppe schon vor der Menopause mit zunehmendem Reifealter nachgewiesen werden.

Die LH-Konzentration erhöht sich im Alter von 45-50 Jahren nur minimal und die Steroidhormonkonzentrationen zeigen keine Änderung bis zum Alter von 45 Jahren [Lee 1988]. Im Vergleich prämenopausaler Frauen im Alter von 40-45 Jahren und jüngerer Frauen im Alter von 20-25 Jahren kann einheitlich eine FSH-Erhöhung in allen Zyklusphasen gefunden werden. In den Östrogen- und Progesteronkonzentrationen zeigen sich keine Unterschiede. Widersprüchlich sind die Aussagen zu den LH-Gesamtpeaks [Klein 1996, Reame 1996]. Wenn eine höhere Konzentration des Gonadotropins LH bei den prämenopausalen Frauen registriert werden kann, ist diese mit einer Erhöhung der Amplitude und der Pulsfrequenz der LH-Ausschüttung verbunden [Reame 1996].

Tabelle 2: Normwerte der Hormone im physiologischen Zyklus und in der Postmenopause [Meldrum 1980]

Normwerte für Hormone		
FSH [IE/l]	Follikelphase	3 - 10
	Präovulatorisch	> 20
	Postmenopause	> 60
LH [IE/l]	Follikelphase	> 10
	Präovulatorisch	< 20
	Lutealphase	< 8
	Postmenopause	20 - 100
Östradiol [pg/ml]	Follikelphase	30 - 120
	Präovulatorisch	90 - 330
	Lutealphase	65 - 180
	Postmenopause	10 - 50
Progesteron [ng/ml]	Follikelphase	0,20 - 0,90
	Lutealphase	3,00 - 30,00
	Postmenopause	0,03 - 0,30

2.2.3. Durchblutung weiblicher Beckenorgane

Die Durchblutungsregulation der Reproduktionsorgane im weiblichen Becken dient nicht nur der Aufrechterhaltung der Homöostase wie in anderen vaskulären Systemen des Organismus, sondern auch der Sicherung der Reproduktionsfähigkeit. Aufgrund wechselnder Stoffwechselaktivität im Uterus sowie im Ovar kommt es zu vaskulären Veränderungen durch Neoangiogenese, Formveränderung der Spiralarterien [Farrer-Brown 1970, Kranzfelder 1989] sowie der sich anpassenden Vasodilatation der vorgeschalteten Hauptgefäße. Daraus folgen große Blutflussänderungen während des Menstruationszyklus.

Diese unterschiedlichen Anforderungen an die vaskuläre Regulation finden ihren Ausdruck in einem komplexen Zusammenspiel verschiedener Hormone bzw. chemischer Mediatoren. Zu erwähnen sind in diesem Zusammenhang die Katecholamine, der VEGF, das Endothelin sowie die Proteinkinase C [Magness 1991, Agrawal 1999, Toth 1994]. Diese sind zum Teil verantwortlich für die neuronale Regulation des Blutflusses [Ford 1982, Ford 1984].

2.2.3.1. Neuronale Regulation des Blutflusses in uterinen und ovariellen Gefäßen

Die neuronale Regulation erfolgt über sympathische Nervenfasern, welche die glatte Muskulatur der ovariellen und uterinen Gefäße in hoher Dichte umgeben. Noradrenalin bewirkt an den uterinen Gefäßen eine Vasokonstriktion, welche hauptsächlich über die postsynaptischen α_1 -adrenergen-Rezeptoren gesteuert wird [Riberio 1986, Saarikoski 1986, Ford 1977a]. Die sympathische Kontrolle wird über eine Anzahl von Neuropeptiden (Vasoactives intestinales Peptid (VIP), Substanz P, Calcitonin-abhängiges Peptid, Vasopressin), der lokalen Synthese von Prostaglandinen E₂ und I₂ und endothelialen Mediatoren (VEGF, EDRF (endothelial relaxing factor = NO)) ausgeübt [Allen 1988, Hansen 1988, Agrawal 1999].

2.2.3.2. Hormonelle Regulation des Blutflusses in uterinen und ovariellen Gefäßen

Einfluss der Steroidhormone

Die Rolle von Östrogen in den unterschiedlichen Kontrollmechanismen ist in einer Vielzahl von Studien untersucht worden.

Schon früh wird in Tierversuchen, unter Anwendung invasiver Techniken, ein vasodilatatorischer Effekt von Östrogenen an den Gefäßen beobachtet [Kiliani 1973, Resnik 1974, Ford 1977b]. Weiter werden unterschiedliche Erklärungsansätze direkter sowie indirekter östrogener Wirkung an humanen uterinen und ovariellen Gefäßen erbracht (s. Tabelle 3).

Tabelle 3: Unterschiedliche Erklärungsansätze direkter sowie indirekter östrogenen und progesteronen Wirkung an uterinen/ovariellen Gefäßen

Erklärungsansätze/Nachweise	Versuchsart/Autor
Umwandlung von Östradiol in eine vasoaktive Katecholform durch Hydroxylierung. Konkurrenz mit Noradrenalin um die Bindungsstellen des Adrenorezeptors an uterinen Zellen (tierische Zellen)	In-vitro-, [Ford 1982]
Nachweis eines östrogenen Einflusses der zyklische Schwankung der periarteriellen α_1 -adrenergen Rezeptordichte uteriner Gefäße, Mesenterialarterie als Kontrollgefäß ohne Wirkung (humane Gefäße)	In-vivo-, [Ford 1984]
Nachweis einer Reduktion des neuronalen und extraneuronalen Noradrenalin-Uptakes durch Östradiol und Progesteron, Reduktion der vasospastischen Komponente (tierische Zellen)	In-vivo-, [Dynarowicz 1993]
Östrogener Rezeptornachweis (tierische Gefäße)	In-vivo-, [Leibermann 1993]
Immunhistochemischer Rezeptornachweis (humane/tierische Zellen)	In-vitro-, [Perrot-Applanat 1988]
Immunhistochemischer Rezeptornachweis (humane Zellen)	In-vitro-, [Lessey 1988]
Östrogenabh. Ca^{2+} -Aufnahme über sensitive potential channel (tierische Gefäße)	In-vivo-, [Stice 1987]
konzentrationsabhängige Inhibition der Rezeptor-vermittelten Kontraktilität des Vasopressins an (humane uterine Zellen) ähnliche Progesteronwirkung	In-vitro-, [Kostrzewska 1993] In-vitro-, [Farley 1992]
Korrelation zwischen ansteigenden Östrogenwerten und Unterdrückung der Proteinkinase C als Vasokonstriktor → Vasodilatation der uterinen Gefäße, Omentalarterie als Kontrollgefäß ohne Reaktion (tierische Gefäße)	In-vivo-, [Magness 1991]
östrogenabh. kalium-induzierte Depolarisation an den Gefäßen (tierische Gefäße)	In-vitro-, [Rosenfeld 2000]
Korrelation zwischen ansteigenden Östrogenwerten und Anstieg des Vasodilators VEGF in ovariellen und uterinen Gefäßen (humane Gefäße)	In-vivo-, [Agrawal 1999]
Korrelation zwischen ansteigenden Östrogenwerten und Anstieg des Vasodilators NO_2/NO_3 und ovariellem Blutfluss (humane Gefäße)	In-vivo-, [Anteby 1996]

Nach der vorliegenden Literatur ist anzunehmen, dass Östrogen sowohl auf die ovariellen als auch auf die uterinen Gefäße indirekt einen vasodilatierenden Effekt ausübt. Dies geschieht über eine Reihe verschiedenster Mechanismen, auf die Östrogen anteilig modulierend einwirkt.

Progesteron wurde anfangs ein vasokonstriktorischer Effekt im In-vitro-Tierversuch an den uterinen Gefäßen zugeschrieben [Ford 1977b]. Progesteron scheint aber im tierischen Zyklus (Estrus) nur dann einen blutflussreduzierenden Effekt zu haben, wenn dieser vorher durch Östradiol gesteigert wird [Waite 1990, Ford 1984].

An den humanen uterinen Arterien scheint Progesteron den vasodilatierenden Effekt des Östradiols zu verstärken, der bei maximalen Werten mittluteal zu einer Doppler-sonographisch nachgewiesenen Blutflusssteigerung führt [Schneeweiss 1994, Steer 1994, Hillard 1992, Stringini 1995, Glock 1995, Kupesic 1997a/b].

Ein direkter Nachweis des Wirkmechanismus kann durch die Beobachtung einer signifikanten Reduktion des neuronalen und extraneuronalen Noradrenalin-Uptakes durch Progesteron an den uterinen Gefäßen und einer daraus folgenden deutlichen Reduktion der vasospastischen Komponente geführt werden [Dynarowicz 1993].

Bei der ovariellen Durchblutung zeigt Progesteron ebenfalls einen vasodilatierenden Effekt. Sowohl im Tierversuch [Hossain 1979, Brown 1980, Janson 1981, Damber 1987] als auch beim Menschen [Tan 1996, Kupesic 1997a/b, Thaler 1990a] kann für Progesteron in der lutealen Phase eine eindeutige Korrelation mit der steigenden Blutflussmenge nachgewiesen werden.

Einfluss der Gonadotropine

Im Tierversuch wird dem luteinisierenden Hormon (LH) in der Follikelphase eine blutflusssteigernde Wirkung auf die ovariellen Gefäße zugeschrieben [Niswender 1976, Lee 1978]. Spätere Studien führen zum Nachweis von hCG/LH-Rezeptoren in den humanen Reproduktionorganen an den uterinen sowie ovariellen Gefäßen, einschließlich des Corpus luteums [Lei 1993, Chegini 1991]. Das Rezeptorgen sowie das Rezeptorprotein, an dem das hCG/LH anbindet, kann in den Endothelzellen der extra- sowie intramyometrialen Arterien nachgewiesen werden [Toth 1994]. Durch die Anbindung von LH an das Rezeptorprotein kann ein Einfluss des hCG/LHs auf den Arachidonsäure-Metabolismus mit Aktivierung der COX1 (Cyclooxygenase 1), COX2 (Cyclooxygenase 2) nachgewiesen werden. Die führen zu einer Erhöhung der vasodilatierenden Prostaglandin I_2 -Synthase [Kimura 1992, Wilhelmsson 1981] sowie einem Abfall der vaso-konstriktorischen Prostaglandin E_2 und Thromboxane A_2/B_2 [Wilhelmsson 1981].

Die Folge der Mediatorenänderung ist ein erhöhter Blutfluss der extra- und intramyometrialen Arterien durch das hCG/LH in der periovulatorischen Phase [Toth 1994, Battaglia 1990, Kurjak 1991, Bourne 1996b].

Der Blutfluss der intra- und extraovariellen Gefäße, beschrieben durch den Doppler-sonographischen Messparameter PI, korreliert mit der LH-Kurve innerhalb des Zyklus [Campbell 1993, Zaidi 1995, Kupesic 1997a/b, Weiner 1993]. Es wird der indirekte Effekt über die Modulation der sekundären Mediatoren, der Prostaglandine, als verantwortlicher Faktor diskutiert.

Eine Beeinflussung des Blutflusses durch das Follikel-stimulierende Hormon (FSH) konnte bis jetzt nicht nachgewiesen werden.

2.2.4. Blutfluss während des physiologischen Menstruationszyklus – Doppler-sonographische Untersuchungen

In einer Vielzahl unterschiedlicher Untersuchungen werden sonographisch gemessene Veränderungen des Blutflusses innerhalb des spontanen Menstruationszyklus bei Frauen im Reproduktionsalter betrachtet und in Relation zu den entsprechenden Hormonveränderungen gesetzt. Die für die Fragestellung dieser Arbeit relevanten Studien, die sich mit der Durchblutung physiologischer Spontanzyklen beschäftigen, sind in der folgenden Tabelle 4 aufgelistet. Den Ergebnissen werden die Messmethoden, die Messparameter, die Messfrequenz, die Synchronisation sowie das Alter gegenübergestellt.

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass in den Studien Hinweise für Blutflussveränderungen im Sinne von Abnahmen der relativen Blutflussindizes bzw. Zunahmen der mittleren Blutflussgeschwindigkeiten während der periovulatorischen und mittlutealen Zeitpunkte zu finden sind. Ebenfalls werden häufig auf der dominanten Seite, der Seite des follikeltragenden Ovars, höhere Blutflussgeschwindigkeiten zur Ovulation und während der lutealen Phase nachgewiesen.

Allerdings ist auf eine eingeschränkte Aussagekraft einiger Studien hinzuweisen. Als Ursache hierfür sind vorwiegend die fehlenden Synchronisationsschemata sowie die Benutzung unterschiedlicher Messparameter anzufügen, die eine Vergleichbarkeit der Zyklusmessreihen innerhalb und zwischen den Studien nicht ermöglichen. Ebenso sind bei geringer Anzahl von Messzeitpunkten innerhalb des Menstruationszyklus nur eingeschränkt Aussagen zu definitiven zeitlichen Veränderungen des Blutflusses möglich.

Ausnahmen bilden hier die Arbeiten von Albrand [Albrand 1994] und Tan et al. [Tan 1996], die detaillierte Untersuchungen mit entsprechenden Synchronisationsschemata an Spontanzyklen durchführen und viele der sich vorher angedeuteten Ergebnisse bestätigen können, allerdings zum Teil auch revidieren müssen. Abweichende Ergebnisse, auch innerhalb der Studie [Tan 1996], finden sich teilweise im Vergleich der Messung mit den semiquantitativen relativen Messindizes PI bzw. RI und dem quantitativen Messparameter v_{mean} .

Eine Kontrolle der Zykluszeitpunkte durch gleichzeitige Hormonbestimmungen lassen Zusammenhänge des Blutflusses und der Hormonkonzentrationen recht deutlich erscheinen [Campbell 1993, Tan 1996].

Tabelle 4: Doppler-sonographische Untersuchungen des Blutflusses in Spontanzyklen

Autor / Methode	Hormon-kontrolle	Messfrequenz	Synchronisation	Mess-parameter	Alter	Aussagen/Ergebnisse
Goswamy et al. 1988 transabd. PW-Doppler	LH, E ₂ ,Prog	2 x /Woche	Zyklusbeginn	RI, A/B-Ratio	-	dom. A. uterina: mittluteal RI-Minimum
Scholtes et al. 1989 transvag. PW-Doppler	—	4 MZP	Zyklusbeginn	PI	23-38	dom. A. uterina: mittluteal PI-Minimum ($p < 0,05$)
Steer et al. 1990 transvag. Farbdoppler	E ₂ ,Prog	5 MZP	Zyklusbeginn	PI	25-40	dom. A. uterina: PI-Minimum in mittlerer Follikelphase und mittluteal Korrelation mit E ₂ /Prog. in Follikelphase
Kurjak et al. 1991 transvag. Farbdoppler	—	5.-10. ZT unregelmäßig, tgl. bis Ovulation, dann 2 Tage	Ovulation	RI	25-43	Aa. uterinae/ovaricae: RI-Minimum mittzyklisch ($p < 0,05$), RI-Maximum 18. Tag, RI-Abfall endzyklisch (Aa. ovaricae)
Santolaya et al. 1992 transvag. PW-Doppler	Prog	3 MZP	-	PI	-	Aa. uterinae: PI-Abfall der dom. Seite postovulatorisch ($p < 0,05$)
Campell 1993 transvag. PW-Doppler	LH,FSH, E ₂ ,Prog	9 MZP, vor Ovulation 12 stdl.	Ovulation	v _{max} , PI	24-36 (Ø 31,6)	Follikelblutfluss: sig. v _{max} -Anstieg präovulatorisch, keine PI-Veränderung, signifikante Korrelation mit Progesteron und LH
Kurjak et al. 1993 transvag. Farbdoppler	—	5 MZP	Ovulation	RI, PI	-	dom. A. uterina: präovulatorischer PI- bzw. RI-Abfall, dom. A. ovarica: präovulatorischer PI-Abfall stim. Zyklen: niedrigere PI- bzw. RI-Werte der dom. A. uterina
Albrand et. al. 1994 transvag. PW-Doppler	LH,FSH, E ₂ ,Prog	11(8-16) MZP	Zyklusbeginn, Ovulation, Neuer Zyklus	RI, PI	21-30 (Ø 24)	Aa. uterinae/ovaricae: mittzyklisch RI-/PI-Minimum ($p < 0,05$) mittluteal auf dominanter Seite niedrigere RI u. PI

Fortsetzung Tabelle 4: Doppler-sonographische Untersuchungen des Blutflusses in Spontanzyklen

Autor / Methode	Hormon-kontrolle	Messfrequenz	Synchronisation	Mess parameter	Alter	Aussagen/Ergebnisse
Salle et al. 1994 transvag. PW-Doppler	–	3 MZP	–	RI	22-36	dom. A. uterina: RI 0,43 (follikulär); 0,5 (ovulatorisch); 0,41 (luteal); keine Veränderung der nicht-dominanten Seite
Glock et al. 1995 transvag. PW-Doppler	LH, Prog	5 MZP	LH-Peak	RI	- 4Prob.>35	Aa. ovaricae (Spontanzyklen): RI-Abfall zur lutealen Phase, dominante Seite: sig. niedrigerer RI LPD: RI-Abfall zur lutealen Phase; >35. Lebensjahr keine Unterschiede
Tinkanen et al. 1995 transvag. PW-Doppler	LH,E ₂ ,Prog, PRL, Test	2 MZP (fol./luteal)	–	PI	21-40 (Ø 29)	Hormonkorrelation: A. uterina: Korrelation E ₂ (follikulär), keine Korrelation Progesteron/E ₂ (luteal) A. ovarica: keine Korrelation; keine Alterskorrelation
Bourne 1996 transvag. PW-Doppler	LH,FSH, E ₂ ,Prog	12 MZP	LH-Peak	V _{min} , V _{max}	23-32	Follikelblutfluss: V _{max} -Anstieg ab positivem Urin-LH, V _{max} -Maximum 7.-9.Tag nach Urin-LH-Nachweis, endzyklisch V _{max} -Abfall; sig. Korrelation mit Progesteron
Tan, Zaidi et al. 1996 transvag. Farbdoppler	LH,FSH, E ₂ ,Prog	Ø 21 MZP, vor Ovulation 6 stdl.	LH-Peak	PI, V _{mean} , V _{max}	29-37 (Ø 33,1)	Aa. uterinae: dom. Seite: präovulatorischer V _{mean} -Anstieg, mittluteal höherer Blutfluss; keine PI-Änderung, nicht-dom. Seite: keine Änderung; keine Hormonkorrelation Intraovarielle Arterien: keine PI-Änderung dom. Seite: präovulatorisch sig. V _{max} -Anstieg, nicht-dom. Seite: kein V _{max} -Anstieg, Korrelation mit LH, Progesteron, FSH Follikel-/CL-Gefäße: präovulatorischer V _{max} -Anstieg, Korrelation mit LH, Progesteron, FSH
Kurjak et al. 1997 transvag. Farbdoppler	Prog	Ø 10 MZP, vor Ovulation tgl.	Ovulation	RI	-	Intraovarielle Gefäße (LPD-fertile Spontanzyklen) sig. höhere RI der Lutealphase (LPD) sig. niedr. RI ovul. Seite bei fertilen Spontanzyklen in spätfollikulärer und lutealer Phase

2.2.5. Veränderungen der Durchblutung im späten Reproduktionsalter

Systematische Untersuchungen zu Blutflussveränderungen bei Frauen in der späten Reproduktionsphase sind in der Literatur nicht beschrieben. In den oben angeführten Studien mit Untersuchungen von Spontanzyklen werden entweder Frauen früheren Reifealters bis 30 Jahre [Albrand 1994] untersucht oder Einflussfaktoren des Alters trotz breiter Altersstreuung nicht berücksichtigt.

Altersbedingte Veränderungen der Durchblutung in den uterinen und ovariellen Gefäßen sind bisher nur für die Frauen in der Menopause und Postmenopause untersucht.

Bei postmenopausalen Frauen können auffällig hohe Resistance- und Pulsatility-Indizes bei sehr niedrigem bzw. teilweise fehlendem diastolischen Kurvenanteil in den ovariellen Gefäßen im Vergleich zu fertilen jungen Frauen nachgewiesen werden [Kurjak 1995].

Der Widerstand in der Arteria uterina zeigt bei fehlender Veränderung in den ersten Jahren der Menopause erst im Laufe der postmenopausalen Phase (> 5Jahre) eine signifikante Veränderung [Kurjak 1995]. Die Durchblutung der Arteria uterina ist postmenopausal allerdings im Gegensatz zu der der ovariellen Gefäße mit Hilfe hormoneller Substitution zu manipulieren [Dören 1997, Bonilla-Musoles 1995]. In den ovariellen Gefäßen sind schon in den ersten Jahren der Menopause keine prämenopausalen Blutflussgeschwindigkeiten mehr zu erreichen.

Dies ist vergleichbar mit den Nachweisen zu hormonellen [Reame 1996, Marsh 1994] und histomorphologischen Änderungen am Ovar [Barber 1994] in der Perimenopause (s. S.16)

Tinkanen [Tinkanen 1995] ist der einzige, der Frauen kurz vor der Menopause genauer untersucht hat. Er berücksichtigt sowohl die Hormonsituation als auch das Alter im Hinblick auf den Blutfluss. Eine Beeinflussung durch das Alter kann er nicht nachweisen. Allerdings ist zu berücksichtigen, dass es sich um ein Kollektiv von Frauen mit vorbestehender Infertilität handelt.

2.3. Fragestellung

Im Rahmen dieser Arbeit soll mittels transvaginaler Doppler-Sonographie untersucht werden, ob gegen Ende des zeugungsfähigen Alters, in der noch keine eindeutigen makroskopisch-anatomischen Veränderungen an den Reproduktionsorganen nachzuweisen sind, aber deutliche Hinweise für eine sinkende Fertilität vorliegen, Veränderungen im zyklusabhängigen Durchblutungsverlauf der Reproduktionsorgane auftreten. Es sollen die Blutflussveränderungen während des physiologischen Menstruationszyklus bei Frauen im Alter von 20-25 Jahren, 30-35 Jahren und 40-45 Jahren vergleichend betrachtet werden.

Im einzelnen stellen sich folgende Fragen:

1) Physiologische Blutflussverläufe innerhalb des Menstruationszyklus

- Gibt es zu definierten Zeitpunkten (z.B. Ovulation, mittluteal) signifikante Blutflussveränderungen (v_{mean}) in den Aa. uterinae, den Aa. ovaricae und den Gefäßen des Follikels/Corpus luteums ?
- Lassen sich Unterschiede zwischen der dominanten Seite (Seite des follikeltragenden Ovars) und der nicht-dominanten Seite feststellen ?
- Lassen sich Unterschiede in den Verläufen der Blutflusskurven der Altersgruppen erkennen ?

2) Zusammenhang zwischen Blutfluss und Hormonkonzentration

- Gibt es Zusammenhänge zwischen dem Blutfluss und den Hormonkonzentrationen (LH, Östradiol und Progesteron) ?
- Gibt es Unterschiede in den einzelnen Altersgruppen ?

3) Messparameter zur Beurteilung von Blutflussveränderungen

- Können technische Einflussgrößen Untersucher-bedingt so konstant gehalten werden, dass der quantitative Messparameter v_{mean} zur Bestimmung von Blutflussveränderungen verwendet werden kann? Wie gut ist die Reproduzierbarkeit der einzelnen Messungen im Vergleich zum semiquantitativen Parameter PI bzw. RI ?
- Welche Unterschiede gibt es zwischen den Kurvenverläufen auf der Basis des semiquantitativen Parameters PI und des quantitativen Parameters v_{mean} ?

Die für diese Arbeit vorgesehenen Untersuchungen (Ethikantrag vom 10.08.1998) wurden durch die Kommission für Ethik in der ärztlichen Forschung des Klinikums der Phillips-Universität Marburg am 16.10.1998 genehmigt.

3. Probandinnen und Methode

3.1. Probandinnenkollektiv

Diese Untersuchung wurde mit 24 Probandinnen in drei unterschiedlichen Altersgruppen (20-25, 30-35, 40-45 Jahre) durchgeführt. Zwei Probandinnen der dritten Altersgruppe brachen wegen Krankheit die weitere Teilnahme an dieser Studie ab, so dass sich die Anzahl auf 22 Frauen reduzierte.

Tabelle 5: Beschreibung des Probandinnenkollektives

Probandinnengruppe	20-25 Jahre n=8	30-35Jahre n=7	40-45Jahre n=7
Alter (Jahre)	23,6+/- 1,5*	33,0+/-1,9*	42,7+/-1,3*
Menarche (Jahre)	12,8+/-1,5*	13,2+/-1,9*	13,0+/-1,8*
Schwangerschaft	1	4	9
Abort/Abruptio legalis	- /1	1/2	1/2

*Mittelwert +/-Standardabweichungen

Jede der 22 Probandinnen erfüllte die für die Teilnahme geforderten Einschlusskriterien, die in der folgenden Tabelle aufgeführt werden (Tabelle 6).

Tabelle 6: Einschlusskriterien zur Teilnahme

Einschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none">- regelmäßige Zyklen (zwischen 26-33 Tagen) ohne Einnahme oraler Kontrazeptiva, keine bekannten Zyklusstörungen- keine internistischen Erkrankungen- keine gynäkologischen Erkrankungen/Fertilitätsstörungen- normale Androgen- und Prolaktinspiegel (Testosteron <1ng/ml, DHEAS <7µg/ml und PRL <16ng/ml)- Normalgewicht (BMI 19-24)- Normotoner Blutdruck <=140/90- Nichtraucherin

Ausschlusskriterien waren im Verlauf der Untersuchungen festgestellte pathologische Menstruationszyklen der Frauen. Im Vergleich zu physiologischen Zyklen treten hier, wie mehrfach beschrieben, Durchblutungsunterschiede auf [Glock 1995, Tinkanen 1994a/b, Steer 1994, Kupesic 1997a/b].

Unter die Ausschlusskriterien fielen das sonographisch zu diagnostizierende LUF-Syndrom (luteinized unruptured follicle syndrom) und der anovulatorische Zyklus sowie die laborchemisch zu diagnostizierende Lutealinsuffizienz.

Zur Beurteilung einer suffizienten Lutealfunktion dienen die Lutealphasenlänge und die Konzentration des vom Corpus luteum produzierten Progesterons [Lenton 1984, McNeeley 1988, Daya 1989, Wathen 1984, Hull 1982].

Die Unterteilung in physiologische lutealsuffiziente und lutealinsuffiziente Zyklen wurde nach folgenden Kriterien vorgenommen (Tabelle 7):

Tabelle 7: Kriterien für Lutealsuffizienz

Kriterien der Lutealsuffizienz	
-	Länge der zweiten Zyklushälfte: ≥11 Tage [Lenton 1984, McNeeley 1988]
-	morgendliche Progesteronkonzentration am 6., 7. und 8. postovulatorischen Tag: ≥ 30 ng/ml insgesamt [Wathen 1984, Daya1989] ≥ 10 ng/ml im Mittel [Hull 1982]

3.2. Gegenstand der Untersuchung

3.2.1. Untersuchungsinhalt

Bei den Probandinnen wurde zu regelmäßig festgelegten Zeiten während eines Zyklus mittels der transvaginalen Farbdoppler-sonographischen Methode die Blutflussgeschwindigkeit der Arteriae uterinae und die Arteriae ovaricae beidseits (dominante Seite: Seite des Ovars mit Leitfollikel/Corpus luteum, nicht-dominante Seite). Nach Determination des dominanten Follikels, ungefähr am 10. Zyklustag, ermittelte man weiterhin die Blutflussgeschwindigkeit in einem Gefäß um diesen Follikel bzw. um das in der zweiten Zyklushälfte daraus entstehende Corpus luteum. Bei der ersten Untersuchung wurde zunächst sonographisch der gynäkologische Status (s. S.33) ermittelt und die Orte der 5 Messpunkte mit den entsprechenden technischen Einflussgrößen definiert. Um Wachstumsveränderung festzustellen, begann jede weitere Untersuchung mit der Messung der Endometriumhöhe und der einzelnen Follikelgrößen beider Ovarien. Die Doppler-sonographischen Untersuchungen wurden immer zwischen 17 und 20 Uhr durchgeführt. Die Dauer der Untersuchung lag zu Beginn einer Untersuchungsreihe mit Festlegung der Messorte bei etwa 60-90 Minuten und reduzierte sich bei den folgenden Untersuchungen auf 30-45 Minuten.

3.2.2. Untersuchungsschema

Die Doppler-sonographischen Untersuchungen einer Untersuchungsreihe wurden nach folgendem Schema durchgeführt:

Aus hygienischen Gründen wurde die erste Messung am 3. oder 4.Tag des Menstruationszyklus durchgeführt, die folgenden am 7. und 10.Tag.

Nach dem 10. Zyklustag wurden die Messungen in 2-3-tägigen Intervallen fortgeführt, bis zu einem Durchmesser von 15 mm des definierten Leitfollikels. Dann erfolgten tägliche Untersuchungen bis zum Nachweis des Corpus luteums.

In der Lutealphase fanden die Untersuchungen bis zum Einsetzen der nächsten Menstruation in 3-tägigen Abständen, am 1., 4., 7., und 10. postovulatorischen Tag statt.

Der Zeitpunkt der Ovulation lag im 24-Stunden-Zeitraum zwischen dem MZP (Messzeitpunkt), an dem der Leitfollikel zuletzt gesehen wurde (definiert als Tag(-1)) und dem darauffolgenden MZP (definiert als Tag(+1)), an dem die typische Formation des Corpus luteum in Form einer kollabierten zystischen Struktur mit peripherem hyperreflektivem Trabekelring [Deichert 1987] zum ersten Mal beobachtet werden konnte.

3.2.3. Untersuchungsbedingungen

Um eine gute Vergleichbarkeit der einzelnen Blutflussmessungen durch Elimination möglichst vieler Einflussfaktoren zu bekommen, wurden eine weitgehend identische Untersuchungssituation für jeden einzelnen Untersuchungstermin hergestellt.

Folgende Untersuchungsbedingungen wurden postuliert (Tabelle 8):

Tabelle 8: Untersuchungsbedingungen für jede(n) Untersuchung/Messzeitpunkt

Untersuchungsbedingungen	vor jedem Untersuchungstermin
<ul style="list-style-type: none">- keine große Nahrungsaufnahme vor der Untersuchung- Blasenentleerung- 10-15 minütige Ruhepause im Liegen- RR- und Puls-Messung vor und nach Blutflussmessung- Einnahme von Lefax-Kautabletten bei erforderlicher Darmgaselimination	

3.2.4. Untersuchungsgerät

Bis auf zwei Ausnahmen erfolgten die Untersuchungen aller Probandinnen mit dem Ultraschallgerät des Typs ATL HDI 3000. Die Untersuchung der ersten beiden Probandinnen, wurden mit dem Gerät vom Typ Acuson 128 PX durchgeführt.

Als Ultraschallsonden kamen die transvaginalen Sonden mit einer identischen Frequenz von 7 MHz für den B-Bild-Modus zur Anwendung. Im Color- und PW-Doppler-Modus arbeitete man jeweils mit einer Frequenz von 5 MHz. Des weiteren wurde das Duplex-System angewendet. Dabei sind der B-Bild-Modus, der Farb- und PW-Doppler in einer Sonde integriert und konnten abwechselnd bzw. gleichzeitig unter Verlust der Bildaufbaurate, in Betrieb genommen werden. In der Regel stand das Ultraschallbild (B-Bild) bei der Doppler-Messung still. Durch Umschalten kann es mit einem Sektorbildausschnitt von 160° aktiviert werden, zu diesem Zeitpunkt wird die Anwendung des Dopplers deaktiviert.

Die örtliche Spitzen-/zeitliche Mittelintensität (SPTA-1) lag unter dem vom American Institute of Ultrasound in Medicine (A.I.U.M.) festgelegten Maximalwert der SPTA-1 für fetale Doppler-Anwendung von 94 mW/cm^3 [A.I.U.M. 1996, Report of WFUMB 1992].

3.2.5. Hormonanalysen

Unmittelbar vor jeder Doppler-sonographischen Messung wurden Blutproben von 10 ml aus der Vena cubitalis zur Bestimmung von LH, Östradiol-17 β und Progesteron entnommen. Sie dienten zum einen der Bestimmung des Ovulationszeitpunktes und zum anderen der Ermittlung von Zusammenhängen zwischen Blutfluss- und Hormonverläufen.

Aufgrund der tageszeitlichen Schwankungen sowohl der Hormone als auch der Blutflussgeschwindigkeiten [Zaidi 1995a/b/1996, Carandente 1989] wurden die Blutentnahmen zur Hormonbestimmung und die Doppler-sonographische Untersuchungen immer in demselben Zeitraum von 17-20 Uhr durchgeführt.

In der Lutealphase entnahm man zusätzliche Blutproben morgens zwischen 6.30-8.30 Uhr zur Bestimmung der morgendlichen Progesteronkonzentrationen. Hierdurch konnten die Zyklen der Probandinnen in lutealinsuffiziente und -suffiziente Zyklen aufgeteilt werden.

Die erhaltenen Blutseren wurden nach sofortiger Zentrifugation bis zur Weiterverarbeitung bei -20 bis -40° C asserviert.

Zur Teilnahmevoraussetzung erfolgte vor Beginn des gesamten Untersuchungszyklus einmalig eine Bestimmung des Prolaktins, des DHEAS sowie des Testosterons.

Tabelle 9: Testverfahren der Hormonbestimmungen

Östradiol-17 β -Bestimmung

Testprinzip:	RIA-MAIA (Radioimmunoassay mit Magnettrenntechnik) manuelle Testdurchführung
Testcharakteristika:	Intra-Assay VK 2,2-4,3% Inter-Assay VK 4,1-6,7%
Hersteller:	BIODATA
Vertrieb:	BioChem ImmunoSystems GmbH/Freiburg

Progesteron- und Testosteron-Bestimmung

Testprinzip:	125-J-RIA-DA (Radioimmunoassay mit radioaktiven markiertem Hormon und Doppelantikörpern) manuelle Testdurchführung
Testcharakteristika	
Testosteron:	Intra-Assay VK 4,2-9,0% Inter-Assay VK 4,2-6,3%
Progesteron:	Intra-Assay VK 2,3-11,9% Inter-Assay VK 4,9-12,0%
Hersteller:	RSL/ ICN Biomedicals
Vertrieb:	DRG Instruments GmbH, Deutschland

Dehydroepiandrosteronsulfat (DHEAS)-Bestimmung

Testprinzip:	EIA (kompetitiver Enzymimmuno-Assay) maschinelle Durchführung
Gerätetyp:	SR1
Hersteller:	BIODATA
Vertrieb:	BioChem ImmunoSystems GmbH/Freiburg

LH- und Prolaktin-Bestimmung

Testprinzip:	IEMA (Immunoenzymatischer Assay) maschinelle Durchführung
Gerätetyp:	SR1
Hersteller:	BIODATA
Vertrieb:	BioChem ImmunoSystems GmbH/Freiburg

3.3. Durchführung der sonographischen Untersuchungen

3.3.1. Gynäkologischer Status

Am Beginn der einzelnen Untersuchungsreihen stand die Ermittlung der Lage und Größe des Uterus und der Ovarien mit Anzahl der Follikel sowie der Höhe des Endometriums.

Bei jeder weiteren Untersuchung wurde als gynäkologischer Status die Endometriumgröße sowie die Anzahl und Größe der Follikel bzw. in der zweiten Zyklusphase des Corpus luteum bestimmt. Bei einem Follikeldurchmesser von mehr als 13 mm wurden drei Durchmesser bestimmt und daraus das arithmetische Mittel ermittelt.

3.3.2. Sonographische Bestimmung des Ovulationszeitpunktes

Im B-Bild-Modus lässt sich der Leitfollikel mit Wachstum von 2,4 mm pro Tag [Geisthövel 1984] als echoarme Zyste über Tage beobachten. Der gesprungene Leitfollikel kann als typische Corpus-luteum-Formation ausgemacht werden [Deichert 1987].

Durch den ovulatorischen Follikelkollaps, der innerhalb von 1-35 Minuten abläuft [Nitschke-Dabelstein 1981], und durch die Flüssigkeitsansammlung im Douglas ist der frühe und sichere Nachweis einer Ovulation sonographisch gut zu erbringen.

Zeichen der bevorstehenden Ovulation sind der geöffnete Muttermund, die Größe des Follikels, die Höhe und Echogenität des Endometriums [Deichert 1989] und der nur kurz vorher sichtbare Cumulus oophorus mit einem hyporeflektivem Streifen in der Follikelwand. Dieser weist möglicherweise auf ein Ödem der Theka-Schichten um den Follikel kurz vor der Ovulation hin. Er steht in zeitlich engem Zusammenhang mit dem LH-Gipfel [Lenz 1985, Picker 1983, Jaffe 1987].

3.3.3. Farbdoppler-sonographische Darstellung der Gefäße

3.3.3.1. Arteriae uterinae

Der geeignete Messort der Arteria uterina fand sich im Transversalschnitt lateral des Uterus zwischen der Abzweigung aus der Arteria iliaca interna und dem Eintritt der Arteria uterina in den Uterus in Höhe des cervico-corporalen Überganges.

Durch Weiterverfolgung der Y-förmigen Aufzweigung der Arteria iliaca communis in den externen und den internen Ast ist die Abzweigung der Arteria uterina aus der Arteria iliaca interna in einigen Situationen darstellbar. Aufgrund von Darmgasüberlagerungen war dieses Verfahren in vielen Fällen nicht möglich, so dass die Arteria iliaca interna am Rande des oben beschriebenen Transversalschnittes durch ihr eigenes spezifisches Spektralkurvenmuster [Albrand 1994]

identifiziert werden musste. Nach Einstellung des geeigneten Transversalschnittes zeichnete sich der Verlauf der Arteria uterina im B-Bild-Modus ab. Zur sicheren Beurteilung des Messortes wurde der Arterienverlauf im Color-Modus farblich unterlegt.

Der Geschwindigkeitsbereich bzw. PRF wurde so gewählt, dass einerseits keine Aliasing-Phänomene in der Farbdarstellung der Gefäße auftraten, und andererseits der gefäßreiche Venenplexus mit sehr geringer Strömungsgeschwindigkeit bei der Festlegung eines geeigneten Messabschnittes der Arteria uterina nicht mehr störte (s. Abbildung 7).

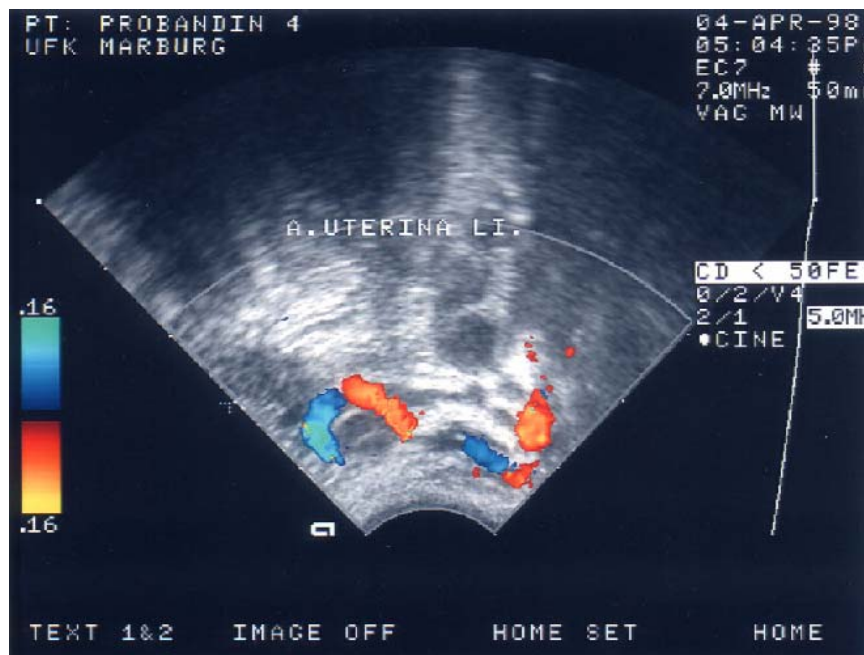


Abbildung 7: Darstellung der linken Arteria uterina im Color-Modus (Probandin 4)

Es wurden nun unter Berücksichtigung oben dargestellter technischer Einstellgrößen Gefäßabschnitte aufgesucht, die in einem möglichst kleinen Winkel ($\leq 60^\circ$) zum Ultraschall lagen und eine gerade Strecke von mindestens 2 cm aufwiesen.

Um eine laminare Strömung zu gewährleisten, musste sich der Gefäßabschnitt in gleichmäßig hellroter bzw. hellblauer Farbe ohne grüne Farbbeimischungen, die eine turbulente Strömung signalisierten, darstellen. Teilweise mussten diese aber auch aufgrund des stark gewundenen Arterienverlaufes im Kurvenbereich akzeptiert werden.

Für die linke und rechte Arteria uterina wurden Messorte festgelegt, die in Lage und Flussgeschwindigkeit einander entsprachen.

3.3.3.2. Arteriae ovaricae

Der Messort der Arteria ovarica lag im Ligamentum suspensorium ovarii, nahe der Eintrittsstelle in das Ovar.

Im Gegensatz zu den uterinen Gefäßen waren die ovariellen wegen ihrer geringen Größe und der teilweisen Überlagerung durch die Darmschlingen im B-Bild nur mit Hilfe eines Farbdopplers sicher zu identifizieren.

Nach Aufsuchen im Color-Modus der Rete ovarii, dem Gefäßanastomosensbereich zwischen dem Ast der Arteria uterina und der Arteria ovarica, welcher sich als Pulsationskonglomerat an der Längsseite des Ovars darstellt, wurde der Ultraschall cranio-lateral entlang dieser Gefäßstrukturen bis zum oberen Ovarpol bewegt und so die Eintrittsstelle der Arteria ovarica im Ligamentum suspensorium ovarii identifiziert.

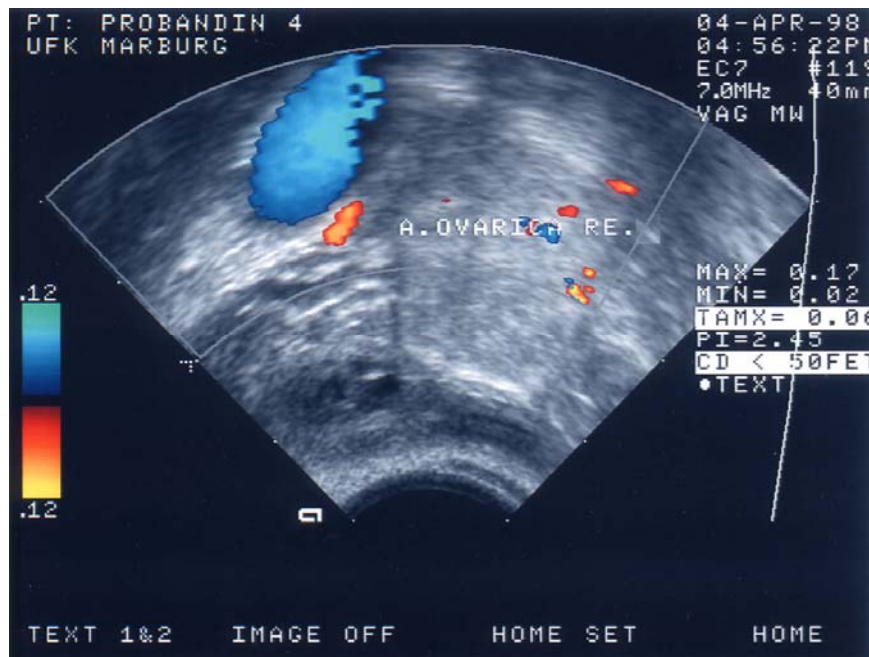


Abbildung 8: Darstellung der rechten Arteria ovarica im Color-Modus (Probandin 4)

Durch die lateral-apikale Lage und den kurvigen Verlauf der Arteria ovarica erhielt man nur kurzstreckige oder teilweise punktförmige Gefäßanschnitte, so dass nicht sinnvoll mit Winkereinstellungen zu arbeiten war. Es wurden die Messorte als geeignet definiert, die das schärfste und gleichmäßig hellste Farbsignal aufzeigten (s. Abbildung 8).

3.3.3.3. Follikel-/Corpus luteum-Gefäße (intraovarielle Gefäße)

Die intraovariellen Gefäße des Follikels bzw. Corpus luteums sind sehr kleine, schmale Gefäße mit geringer Blutströmung. Zur Sensibilisierung der colorierten Darstellung der Gefäße musste meistens eine sehr niedrige Einstellung der PRF und ein entsprechendes Color-Gain gewählt werden. Teilweise konnte nur mit Hilfe des Power-Color-Modus die Gesamtheit der Gefäßverläufe identifiziert werden. Dies bot den Vorteil, dass die Ultraschallsonde im geringsten Winkel zum Hauptgefäß ausgerichtet werden konnte, um so eine optimale Spektralkurvenableitung zu ermöglichen.

Bei Messung dieser geringen Blutflussgeschwindigkeiten ist die Einstellung eines steilen Messwinkels von fast 0° notwendig, um nicht einen zu großen relativen Fehler bei der Messung zu erzeugen [Bourne 1991/1996, Campbell 1993].

Das systematische Aufsuchen der gleichen Region und des gleichen Gefäßes sowie identische Einstellungen der technischen Einflussparameter während des Follikelwachstums und der Bildung des Corpus luteums sind Bedingung für die korrekte Beurteilung von zyklischen Blutflussveränderungen.

3.3.4. Doppler-sonographische Blutflussmessungen

Zur Bestimmung der Blutflussgeschwindigkeit wurde das Dopplerfenster im Color-Modus mit Hilfe des Vektors, der Tiefen- und der Winklereinstellung, möglichst parallel zum Ultraschall (Winkel $\leq 60^\circ$), positioniert. Dabei sollte das Dopplerfenster den Gefäßdurchmesser gerade überdecken, um die Registrierung von Umgebungssignalen zu vermeiden.

Im Doppler-Modus erhielt man bei geeigneter PRF durch Anpassen der Geschwindigkeitsskala und der Nulllinie für jeden Arterientyp eine dichteintensive, gut abgrenzbare und das komplette positive Kurvendigramm ausfüllende Spektralkurvensequenz.

Aufgrund der geringen Gefäßtiefen aller drei Gefäßtypen konnten die Blutflussgeschwindigkeiten ohne ein Aliasing-Phänomen dargestellt werden (s. Tabelle 10).

Die uterinen Arterien wurden bei mittlerem und die Arterien des Ovars und Follikels bei niedrigem Wandfilter gemessen, um keinen „scheinbaren Flowverlust“ zu erhalten [Schaffer 1989].

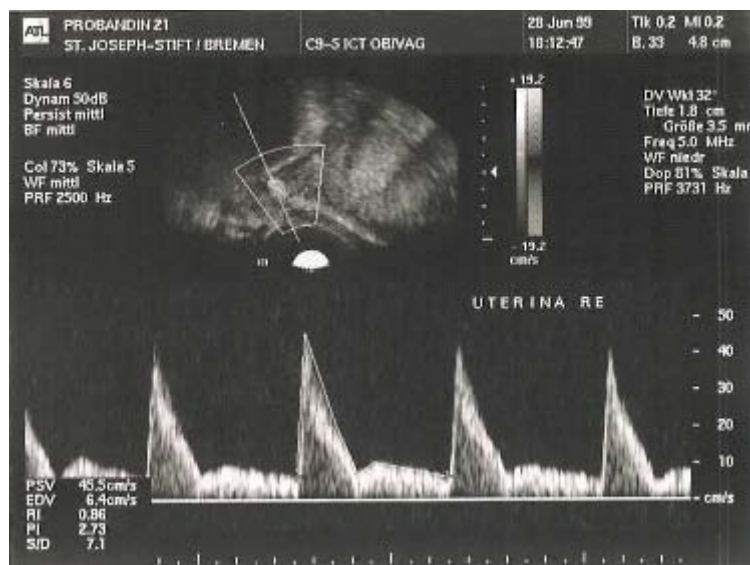


Abbildung 9: Spektralkurven der rechten Arteria uterina (Probandin 21)

Durch optimale Anpassung der Dopplerverstärkung war gewährleistet, dass auftretende Störsignale eliminiert wurden, die Spektralkurve aber noch ihre Dichteintensität und gute Abgrenzbarkeit behielt (s. Abbildung 9).

Die bestmögliche Einstellung des Dopplerstrahls im Gefäß wurde sowohl durch die Bildqualität der Spektralkurve, durch das akustische Signal als auch durch Umschaltung in den Color-Modus mit Korrektur des Dopplerfensters kontrolliert.

Die im Color-Modus als geeignet definierten Messorte der Arteriae ovaricae mit dem schärfsten und gleichmäßig hellsten Farbsignal entsprachen dann in der Dopplermessung dichteintensiven und scharf abgrenzbaren Spektralkurven. Die optimale Einstellung, ohne Winkelkorrektur bei der Arteria ovarica und des Follikel-/Corpus luteum-Gefäßes im Color-Modus, war bei der Flusskurve mit dem maximalen systolischen Spitzenfluss und einem niedrigen diastolischen Fluss [Bourne 1991/1996, Campbell 1993, Collins 1991a/b] gewährleistet (s. Abbildung 10 und 11).

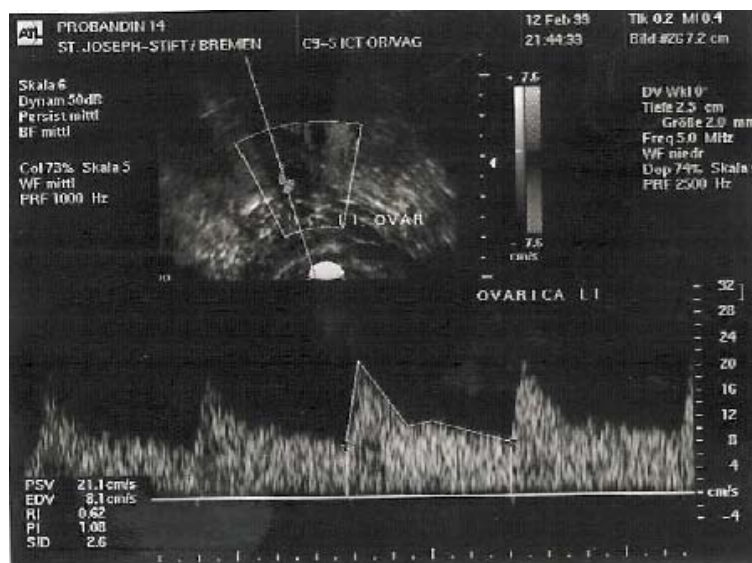


Abbildung 10: Spektralkurve der linken Arteria ovarica (Probandin 14)

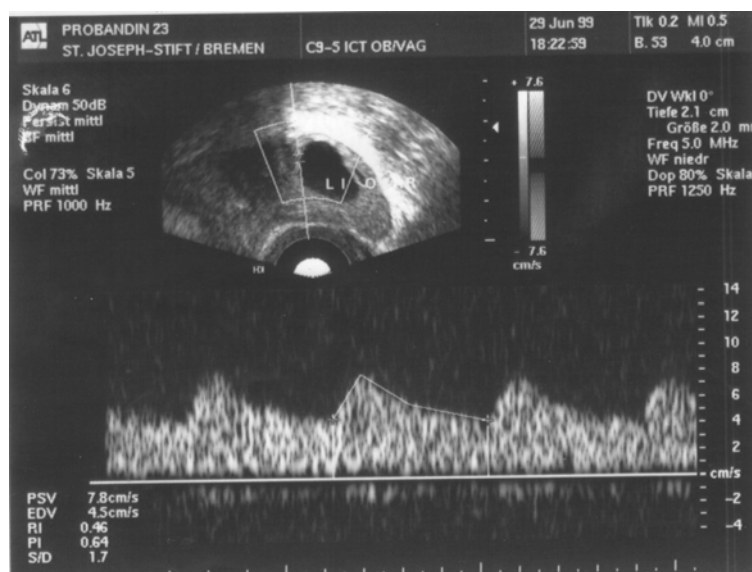


Abbildung 11: Spektralkurve des Follikelgefäßes im linken Ovar (Probandin 23)

Unter diesen Bedingungen ist bei kleinem Winkel von einer relativ validen Bestimmung auszugehen und somit die Möglichkeit gegeben, nicht nur die relativen Widerstandsindizes PI und RI, sondern auch den quantitativen Messparameter v_{mean} zur Auswertung der extra- und intraovariellen Blutflussgeschwindigkeiten heranzuziehen.

Von jedem Arterienmessort (5 Messorte) wurden pro Untersuchungstag 4-6 Einzelmessungen durchgeführt. Bei den Einzelmessungen handelte es sich um „Inter-Frame-Messwiederholungen“. Das heißt, für jede Messung erstellte man nach Neueinstellung der technischen Einflussgrößen sowohl im Color- als auch im PW-Modus eine neue Spektralkurvensequenz.

Tabelle 10: Einstellung der technischen Einflussgrößen im Color- und PW-Modus

Einstellungen der technischen Einflussgrößen			
	Arteria uterina	Arteria ovarica	Follikel-/CL-Gefäß
Color-Modus			
PRF MW (Range)	3,0 (2,0-5,0) kHz	1,25 (1,0-1,5) kHz	1,0 (0,7-1,0) kHz
Verstärkung	~65 %	~75 %	~75 %
Tiefeneinstellung	1,1-2,0 mm	2,3-3,3 mm	1,7-2,3 mm
PW-Modus			
PRF MW (Range)	3721 (2500-5000) Hz	2000 (1515-2500) Hz	1250 (1250-1515) Hz
Verstärkung	~70 %	~80 %	~80 %
Dopplerfenster	3,0-3,5 mm	2,0-2,5 mm	1,5-2,0 mm
Winkleinstellung	30-61°	0°	0°

Um den Einfluss der Messbedingungen auf die Blutflussveränderung möglichst gering zuhalten, wurden die technischen Einstellgrößen während einer Untersuchungsreihe konstant gehalten. Ausnahmen bildeten nur die Veränderungen der PFR innerhalb einer Untersuchungsreihe, da es während des Zyklus zu deutlichen Blutflussveränderungen kam.

3.3.5. Verarbeitung der Messergebnisse

Nach Erstellung einer Spektralkurvensequenz mit mehreren sauberen Signalen in Folge wurde die Hüllkurve eines Herzzyklus (Spektralkurve) manuell markiert, um mögliche Störsignale nicht mitzuberechnen. Das Ultraschallgerät gab winkelabhängig die Maximalgeschwindigkeit am systolischen Peak (v_{max}) sowie die Indizes PI und RI an. Die mittlere Maximalgeschwindigkeit v_{mean} wurde später aus diesen berechnet.

Aus den jeweils 4-5 „Inter-Frame-Messwiederholungen“ pro Messort(Arterie)/MZP(Messzeitpunkt) bildete man den Mittelwert. Es wurden die Messparameter v_{mean} , PI und RI benutzt.

Nach Synchronisation der Untersuchungsreihen (Menstruationszyklen) auf eine definierte Anzahl von MZP wurde für jede Probandin aus den Mittelwerten der Einzelmessungen pro MZP

der Untersuchungsreihe individuelle zyklische Verläufe der Blutflusskurven für jedes der 5 Gefäße erstellt und beschrieben.

Im weiteren erstellte man Verläufe von Blutflusskurven (Mittelwert/Standardabweichung) der einzelnen Altersgruppen für die jeweiligen Arterien und prüfte sie auf Veränderung der Blutflussgeschwindigkeiten.

3.4. Messqualität

Die Validität der Blutflussmessungen wurde in dieser Arbeit nicht ermittelt, da dies invasive Methoden erfordert hätte.

Die Reproduzierbarkeit der Einzelmessungen stellt ein wichtiges Qualitätsmerkmal für die Güte der Meßmethode zur Wahrnehmung der auftretenden physiologischen Blutflussunterschiede während des Menstruationszyklus dar.

Ob die durch den Untersucher genutzte Messmethode sensibel genug ist, Blutflussunterschiede zwischen den Messzeitpunkten innerhalb eines Menstruationszyklus zu erkennen, wird durch die Untersuchung der Intraobserver-Reproduzierbarkeit für die „Inter-Frame-Messwiederholungen“ pro MZP beantwortet. Beim Auftreten zu großer Varianzen innerhalb der Messwiederholungen sind vorhandene Unterschiede nicht zu erkennen.

Die Reproduzierbarkeit wurde mit Hilfe des Variationskoeffizienten (CV) und des Intraclass-Korrelations-Koeffizienten (Intraclass-CC) abgeschätzt.

Der CV, ausgedrückt als prozentualer Wert, beschreibt das Verhältnis der Standardabweichungen der 4-6 „Inter-frame-Messwiederholungen“ pro MZP zum Mittelwert aller MZP der Zyklusreihen.

$$CV = SD_{\text{within}} / \text{overall mean}$$

SD_{within} : Standardabweichung der „Inter-Frame-Messwiederholungen“
 overall mean : Mittelwert aller Messzeitpunkte

Der Intraclass-CC beschreibt den Anteil der Varianz der einzelnen Messzeitpunkte der Zyklusreihen im Verhältnis zur Gesamtvarianz (Summe aus der Varianz der MZP der Zyklusreihen und der Varianz der „Inter-frame“-Messwiederholungen pro MZP).

$$\text{Intraclass-CC} = s^2_{\text{between}} / (s^2_{\text{within}} + s^2_{\text{between}})$$

s^2_{within} : Varianz der „Interframe-Messwiederholungen“
 s^2_{between} : Varianz aller Messzeitpunkte

Richtwerte für den Intraclass-CC und den CV, die eine ausreichende Reliabilität der Messungen angeben, liegen für den Intraclass-CC bei >0,75 und den CV bei <15% [Burdock 1963, Sladkevicius 1994].

3.5. Synchronisation der Zyklen

Um unterschiedlich lange Follikel- und Lutealphasen der Probandinnen mit entsprechend unterschiedlicher Anzahl an MZP pro Zyklus (Untersuchungsreihe) vergleichbar und statistisch untersuchbar zu machen, wurden 3 Bezugspunkte im Zyklus ausgewählt, zu denen die Messzeitpunkte synchronisiert wurden. Als Bezugspunkte wurden der Zyklusbeginn, die Ovulation und der neue Zyklusbeginn gewählt. Veränderungen bezogen auf diese Zeitpunkte konnten somit verglichen werden.

Die Synchronisation wurde nach folgendem Schema durchgeführt (s. Tabelle 11):

Tabelle 11: Synchronisationsschema der Messzeitpunkte

Bezugspunkt	Zyklustag	Untersuchung /MZP	Ausnahmen
Menstruationsbeginn	4. Tag	1.	
	7. Tag	2.	
	10. Tag	3.	Ausweichen auf Tag(9) bei 2 Probandinnen
Ovulation	MW -(3.-5.) Tag	4.	
	-2. Tag	5.	Ausfall von 2 Probandinnen an Tag(-2)
	-1. Tag	6.	
	+1. Tag	7.	
	+4. Tag	8.	Ausweichen auf Tag(+5) bei 2 Probandinnen Ausweichen auf Tag(+3) bei 2 Probandinnen
	+7. Tag	9.	MW der Messung Tag(+6)/(+8) als Tag(+7) definiert bei einer Probandin
	+10. Tag	10.	
Neuer Menstruationsbeginn	-(1.-3.) Tag	11.	fehlender MZP: zu geringe Lutealphase (10 Tage) bei einer Probandin

Ovulationszeitraum

Da der Zeitpunkt der Ovulation in dem 24-Stundenzeitraum zwischen Tag(-1) und Tag(+1) lag, kam eine durch die Ovulation bedingte Blutflussveränderung entweder an Tag(-1) oder an Tag(+1) zum Ausdruck.

Die Messungen, die am 5. bis 3.Tag vor der Ovulation erfolgten, wurden als Mittelwert dem 4. MZP zugeordnet. Bei längeren Follikelphasen wurde auf die Einbeziehung einiger Messergebnisse verzichtet.

Bei kurzen Follikel- und Lutealphasen mussten Überschneidungen in Kauf genommen werden, d.h. Daten wurden sowohl dem letzten MZP des Menstruationsbeginns sowie dem ersten MZP des Ovulationszeitraums zugeordnet. Dies galt für 8 Probandinnen, deren Follikelphase kürzer als 15 Tage war. Es musste auch der Wert der Messung am 10.Tag im Mittelwert des -(3.-5.)Tages berücksichtigt werden.

3.6. Statistische Auswertung

Die deskriptive statistische Auswertung der Untersuchungsergebnisse dieser Arbeit erfolgte mit dem Statistikprogramm SPSS for Windows Version 8.0 unter Betreuung des Statistikers Dr. Wosniok aus dem Institut für Statistik des Fachbereiches Mathematik und Informatik der Universität Bremen.

Das Probandinnenkollektiv wurde anhand der deskriptiven Analyse (arithmetisches Mittel/Standardabweichung) beschrieben und die drei Altersgruppen mit Hilfe der Varianzanalyse (ANOVA) auf ihre Vergleichbarkeit hin überprüft. Zur Überprüfung dienten die Variablen der physiologischen Parameter (BMI, RR), die sonographischen Zyklusdaten (gynäkologischer Status, Zyklusdauer) sowie die hormonellen Zyklusdaten. Das Signifikanzniveau wurde auf $p \leq 0,05$ festgelegt.

Die Intraobserver-Reproduzierbarkeit der Doppler-sonographischen Einzelmessungen pro Messzeitpunkt wurde mit Hilfe des Variationskoeffizienten (CV) und des Intraclass-Korrelationskoeffizienten (Intraclass-CC) abgeschätzt. Die Varianzen, die zur Kalkulation der CVs und der Intraclass-CCs nötig waren, wurden mit der Varianzanalyse (ANOVA) für abhängige Stichproben ermittelt. Das Signifikanzniveau wurde auf $p \leq 0,05$ festgelegt.

Um die synchronisierten Blutflusskurven der einzelnen Probandinnen (Mittelwert/Standardabweichung der 4-6 Einzelmessungen pro MZP) und die Blutflusskurven der einzelnen Altersgruppen (Mittelwert/Standardabweichung der individuellen Einzelkurven) näher zu analysieren, definierte man spezifische Kriterien, die mit Hilfe des parametrischen T-Tests für abhängige (Vergleich innerhalb eines Kurvenverlaufes) bzw. unabhängige (Vergleich der dominanten und nicht-dominanten Seite) Stichproben überprüft wurden. Auch hier lag das Signifikanzniveau bei $p \leq 0,05$.

Der Zusammenhang zwischen Blutfluss und Hormonen wurde mit Hilfe der Rangkorrelationsberechnung nach Spearman untersucht und das Signifikanzniveau auf $p \leq 0,05$ festgelegt. Hierfür wurden nicht die synchronisierten Zyklen, sondern alle Messungen der Probandinnen herangezogen. Die Korrelationsberechnung fand für die Follikel- und Lutealphase getrennt statt.

4. Ergebnisse

4.1. Probandinnenkollektiv

4.1.1. Größe des Probandinnenkollektives

Die Untersuchungsreihen während eines Zyklus der 22 Probandinnen umfassten 9-14 Untersuchungstermine (Messzeitpunkte). Die Untersuchungsreihen von 5 der 22 Probandinnen fanden bei der Auswertung keine Berücksichtigung, da keine physiologischen Zyklen vorlagen.

Lutealinsuffiziente Zyklen hatten zwei Probandinnen (2 und 4) der ersten Gruppe und eine (7) der dritten Gruppe. Des weiteren wurde eine Probandin (16) der 30-35 jährigen Frauen mit einem LUF-Zyklus (Luteinized unruptured follicle-Zyklus) und eine Probandin (17) der dritten Altersgruppe mit anovulatorischem Zyklus ausgeschlossen.

Alle weiteren Darstellungen und Auswertungen beziehen sich dementsprechend nur auf 17 Probandinnen.

4.1.2. Zyklusdaten und gynäkologischer Status

Im folgenden werden tabellarisch die Ergebnisse des sonographisch ermittelten gynäkologischen Status sowie die Zyklusdaten mit den im Rahmen der Untersuchungen erhobenen physiologischen Parametern dargestellt.

Es traten zwischen den Altersgruppen keine Unterschiede bei den in den Untersuchungsbedingungen geforderten physiologischen Parametern auf (s. Tabelle 12).

Die Blutdruckwerte, die vor und nach der Ovulation gemessen wurden, unterschieden sich nicht signifikant von dem Mittelwert der zu jedem Untersuchungszeitpunkt durchgeführten Blutdruckmessungen. Die Gruppe der 20-25jährigen Frauen wies einen durchschnittlichen RR-Wert von 110/72 mmHg und vor bzw. nach registrierter Ovulation einen RR-Wert von 110/72 bzw. 108/70 mmHg auf. Die Gruppe der 30-35jährigen Frauen zeigte einen durchschnittlichen RR-Wert von 112/72 mmHg und vor bzw. nach registrierter Ovulation einen RR-Wert von 114/72 bzw. 109/71 mmHg. Die RR-Werte der 40-45jährigen Frauen lagen durchschnittlich bei 121/81 mmHg mit RR-Werten von 118/79 bzw. 124/82 mmHg vor bzw. nach der Ovulation.

Die aufgenommenen Parameter des gynäkologischen Status zeigten ebenfalls zwischen den Altersgruppen keine signifikanten Unterschiede (s. Tabelle 12). Die einzige Ausnahme bildete die Größe des dominanten Follikels. Dieser war bei der Altersgruppe der 20-25jährigen Frauen zum Ovulationszeitpunkt signifikant größer als bei den beiden anderen Altersgruppen ($p=0,012$).

Die Dauer der einzelnen Zyklusphasen war in allen Altersgruppen gleich. Innerhalb der Gruppen waren allerdings starke Streuungen der Ovulationszeitpunkte und somit unterschiedlich

lange Follikelphasen festzustellen (20-25jährigen Frauen: 12-18 ZT; 30-35jährigen Frauen: 12-16 ZT; 40-45jährigen Frauen: 12-17 ZT)

Tabelle12: Sonographische Zyklusdaten und gynäkologischer Status der Altersgruppen

	20-25 Jahre n=6	30-35 Jahre n=6	40-45 Jahre n=5	Altersunterschied (ANOVA)		
	MW [SD]	MW [SD]	MW [SD]	df	F	Sig.(p≤0,05)
Physiologische Parameter						
Blutdruck [mmHg]	110/72 +/-9/6	112/72 +/-11/7	121/81 +/-4/4	20	0,006	n.s.
Gewicht [BMI]	20,3 +/-1,4	22,6 +/-1,5	22,8 +/-1,8	20	0,437	n.s.
Gynäkologischer Status						
Zykluslänge [d]	29,7 +/-2,8	28,5 +/-1,6	28,6 +/-2,0	16	0,505	n.s.
Follikelphase	15,7 +/-2,1	14,3 +/-1,6	14,2 +/-1,9	16	1,033	n.s.
Lutealphase	14,0 +/-1,4	14,2 +/-1,7	14,4 +/-0,6	16	0,293	n.s.
Uterusgröße [mm]						
Länge	70 +/-7	80 +/-8	80 +/-5	16	3,617	n.s.
Breite	35 +/-7	35 +/-4	39 +/-3	16	0,939	n.s.
Endometriumhöhe [mm]						
Ovulation	11 +/-2	10 +/-1	10 +/-1	15	1,104	n.s.
Mittluteal	10 +/-1	10 +/-1	10 +/-1	14	0,674	n.s.
Ovarvolumen [ml]						
links	14 +/-9	13 +/-5	15 +/-7	16	0,111	n.s.
rechts	17 +/-8	13 +/-3	16 +/-8	16	0,505	n.s.
Foll.-Durchmesser [mm]	24 +/-2	20 +/-2	20 +/-2	15	6,386	0,012
CL-Durchmesser [mm]	18 +/-2	17 +/-2	18 +/-2	14	0,962	n.s.

ANOVA: analysis of variance

4.1.3. Hormonzyklusdaten

Die Hormonkonzentrationen des DHEAS, des Testosterons und des Prolaktins zeigten zwischen den Altersgruppen keine Unterschiede.

Die perioovulatorischen sowie mittlutealen Maxima der zyklischen Hormonkonzentrationen zeigten ebenfalls keine signifikanten Unterschiede. Allerdings ist an dieser Stelle auf die entsprechenden Standardabweichungen der arithmetischen Mittel in den einzelnen Altersgruppen als Ausdruck großer individueller Variationsbreite hinzuweisen.

Eine Tendenz zu höheren Gonadotropinspiegeln in der Altersgruppe der prämenopausalen Frauen deutete sich ebenfalls nicht an.

Tabelle 13: Hormonzyklusdaten vor Beginn und während der Untersuchung

	20-25 Jahre n=6		30-35 Jahre n=6		40-45 Jahre n=5		Altersunterschied (ANOVA)		
	MW	[SD]	MW	[SD]	MW	[SD]	df	F	Sig.(p≤0,05)
Hormone vor Beginn									
DHEAS [ng/ml]	2,43	+/-0,80	2,80	+/-1,56	2,12	+/-0,23	16	0,572	n.s.
Testosteron [µg/ml]	0,19	+/-0,08	0,16	+/-0,07	0,15	+/-0,06	16	0,419	n.s.
Prolaktin [ng/ml]	7,75	+/-2,32	10,90	+/-6,80	7,26	+/-5,21	16	0,863	n.s.
Hormonstatus im Zyklus									
Periovulatorische Maxima									
FSH [mIE/ml]	12,35	+/-3,69	13,52	+/-3,53	10,46	+/-5,95	16	0,660	n.s.
LH [mIE/ml]	12,35	+/-3,69	13,52	+/-3,53	10,46	+/-5,95	16	0,633	n.s.
Östradiol [pg/ml]	234,0	+/-140,3	171,1	+/-41,4	251,8	+/-102,2	16	0,962	n.s.
Mittluteale Maxima									
Östradiol [pg/ml]	113,8	+/-30,8	89,6	+/-16,5	100,7	+/-32,1	16	1,203	n.s.
Progesteron [ng/ml]	16,55	+/-5,12	18,63	+/-5,20	14,62	+/-4,49	16	0,891	n.s.

ANOVA: analysis of variance

4.2. Messqualität

4.2.1. Auffindungsrate der Gefäße

Die Einstellung der wesentlichen technischen Einflussgrößen bei der Doppler-sonographischen Messung der Blutflüsse der einzelnen Arterien wurden im Methodenteil tabellarisch zusammengestellt.

Unter diesen Bedingungen gab es nur in Ausnahmefällen Probleme bei der Darstellung der Gefäße und der Messung ihrer Blutflussgeschwindigkeit.

Es fanden insgesamt 203 Untersuchungstermine (Messzeitpunkte) bei den 22 Probandinnen statt. Die Blutflussmessung beider Arteriae uterinae konnte bei 406 Messungen in 99,7% der Fälle und beider Arteriae ovaricae in 99,2% der Fälle durchgeführt werden. Die Gefäße des Leitfollikels/Corpus luteums, die häufig erst nach Definition des Leitfollikels ab dem 3.-4. MZP dargestellt werden konnten, kamen bei insgesamt 150 Messzeitpunkten in 96,6% zur Darstellung.

Die Anzahl der auswertbaren Einzelmessungen pro Messzeitpunkt können aus der folgenden Tabelle (Tabelle 14) entnommen werden. Da nur Ergebnisse von Spektralkurven hoher Qualität

verwendet wurden, reduzierte sich die Anzahl der vorher postulierten 4-5 Einzelmessungen pro Arterie und Messzeitpunkt bei den schwieriger einzustellenden intra- und extraovariellen Gefäßen und ihren zu messenden Blutflussgeschwindigkeiten.

Tabelle14: Anzahl der Einzelmessungen pro Messzeitpunkt im Gesamtkollektiv [Prozentualer Anteil]

Anzahl der Einzelmessungen („Inter-Frame-Messwiederholungen“) pro MZP [Prozentualer Anteil]			
Arteriae uterinae	n= 405	5 Einzelmessungen pro MZP	68,6%
		4 Einzelmessungen pro MZP	31,4%
Arteriae ovaricae	n=403	4 Einzelmessungen pro MZP	79,5%
		3 Einzelmessungen pro MZP	20,5%
Arterie des Follikels/CL*	n= 145	4 Einzelmessungen pro MZP	63,4%
		3 Einzelmessungen pro MZP	31,2%
		2 Einzelmessungen pro MZP	5,4%

* MZP erst ab 10. Zyklustag **MZP:** Messzeitpunkt **n:** Anzahl der durchgeführten Messungen

4.2.2. Reproduzierbarkeit der Doppler-sonographischen Einzelmessungen

Damit eine genaue Analyse und Interpretation der unterschiedlichen Blutflussgeschwindigkeiten möglich ist, wurde im folgenden durch Abschätzung der Intraobserver-Reproduzierbarkeit der Anteil der Messvariabilität an den realen Unterschieden der Blutflussgeschwindigkeiten untersucht. Die Intraobserver-Reproduzierbarkeit der „Inter-frame-Messwiederholungen“ wurde mittels des Variationskoeffizienten (CV) und des Intraclass-Korrelationskoeffizienten (Intraclass-CC) beschrieben. Die Berechnung erfolgte für die einzelnen Arterienorte und die Altersgruppen getrennt.

Die Ergebnisse der v_{mean} - und PI-Messdaten dieser Arbeit sind in den Tabellen 15a und 15b aufgeführt.

Tabelle 15a: Intraobserver-Reproduzierbarkeit für die Doppler-sonographischen v_{mean} -Messungen

	MZP (n)	Inter- Frame- Messungen (n)	Mittelwert aller Mes- sungen [cm/s]	Range aller Mes- sungen [cm/s]	SD innerhalb der MZP [cm/s]	SD zwischen den MZP [cm/s]	IntraCC	CV[%]
dom. A. uterina								
20-25 Jahre	73	350	12,9	5,7-26,6	0,7	3,4	0,96	5,6
30-35 Jahre	71	341	15,4	5,7-38,3	0,7	5,5	0,98	4,4
40-45 Jahre	59	282	16,2	9,1-30,6	0,8	4,1	0,97	4,7
nicht-dom. A. uterina								
20-25 Jahre	71	339	10,6	7,6-22,8	0,6	3,3	0,97	5,3
30-35 Jahre	72	345	13,9	8,0-36,2	0,7	6,7	0,99	5,3
40-45 Jahre	59	280	16,7	8,7-33,5	0,8	5,6	0,98	4,3
dom. A. ovarica								
20-25 Jahre	71	270	7,5	3,5-16,4	0,4	2,2	0,97	5,2
30-35 Jahre	70	266	7,7	2,9-18,0	0,4	2,0	0,96	5,1
40-45 Jahre	61	232	8,2	3,6-16,0	0,5	2,1	0,95	5,7
nicht-dom. A. ovarica								
20-25 Jahre	71	268	6,7	2,5-15,1	0,4	2,4	0,97	5,9
30-35 Jahre	71	272	7,5	2,1-17,7	0,4	2,7	0,98	5,7
40-45 Jahre	59	224	7,7	2,8-15,1	0,5	2,4	0,96	6,2
Gefäß des Follikels/CLs								
20-25 Jahre	51	182	8,7	3,3-17,1	0,5	1,9	0,93	5,8
30-35 Jahre	52	187	10,6	3,5-31,9	0,5	4,0	0,98	5,1
40-45 Jahre	42	151	8,72	3,5-20,7	0,7	2,0	0,90	7,6

SD: Standardabweichung; **CV:** Variationskoeffizient; **Intra-CC:** Intraclass-Korrelationskoeffizient, MZP: Messzeitpunkte

Tabelle 15b: Intraobserver-Reproduzierbarkeit für die Doppler-sonographischen PI-Messungen

	MZP (n)	Inter- Frame- Messungen (n)	Mittelwert aller Mes- sungen	Range aller Mes- sungen	SD innerhalb der MZP	SD zwischen den MZP	IntraCC	CV[%]
dom. A. uterina								
20-25 Jahre	73	350	3,4	1,8-11,6	0,2	1,2	0,97	5,8
30-35 Jahre	71	341	3,2	1,3-9,4	0,2	1,2	0,98	5,1
40-45 Jahre	59	282	2,9	1,5-6,7	0,2	1,0	0,90	7,6
nicht-dom. A. uterina								
20-25 Jahre	71	339	3,7	1,5-10,5	0,2	1,5	0,97	6,5
30-35 Jahre	72	345	3,6	1,5-8,7	0,3	1,5	0,97	4,9
40-45 Jahre	59	280	3,1	1,5-6,4	0,1	0,5	0,98	5,9
dom. A. ovarica								
20-25 Jahre	71	270	2,1	1,0-4,7	0,1	0,5	0,94	6,0
30-35 Jahre	70	266	2,3	1,1-5,1	0,1	0,4	0,89	6,1
40-45 Jahre	61	232	2,2	1,0-5,2	0,2	0,5	0,92	7,5
nicht-dom. A. ovarica								
20-25 Jahre	71	268	2,6	1,0-8,5	0,2	1,1	0,98	6,2
30-35 Jahre	71	272	2,6	1,3-7,8	0,1	0,9	0,98	5,2
40-45 Jahre	59	224	2,2	1,3-4,1	0,2	0,5	0,92	6,9
Gefäß des Follikels/CLs								
20-25 Jahre	51	182	0,7	0,5-1,0	0,04	0,08	0,77	6,1
30-35 Jahre	52	187	0,8	0,5-1,2	0,05	0,12	0,87	5,7
40-45 Jahre	42	151	1,0	0,4-1,5	0,06	0,56	0,99	5,7

SD: Standardabweichung, CV: Variationskoeffizient; Intra-CC: Intraclass-Korrelationskoeffizient, MZP: Messzeitpunkte

Die absoluten Blutflussgeschwindigkeiten und die Streubereiche aller drei Altersgruppen unterschieden sich nicht wesentlich. Die maximalen Blutflussgeschwindigkeiten der Gruppe der 30-35jährigen Frauen fielen in allen Gefäßarten höher aus als bei den beiden anderen Altersgruppen. In der Gruppe der 30-35jährigen Frauen befand sich die Probandin, deren Blutflussgeschwindigkeit direkt während der Ovulation gemessen wurde und deutlich erhöht war.

Die Variationskoeffizienten (CV) waren für den quantitativen Messparameter v_{mean} in allen Gefäßarten mit Werten von 4,3-7,6 % zu registrieren. Die Intraclass-CCs lagen in einem Bereich von 0,95-0,99. Gering niedriger fielen die Intraclass-CCs für die v_{means} der Gefäße des Follikels/CLs mit 0,90 und 0,93 aus.

Ähnlich verhielt es sich bei der Blutflussmessung mit dem semiquantitativen Messparameter PI. Hier lagen die CVs im Bereich von 4,9-7,6 % und die Intraclass-CCs im Bereich von 0,90-0,98 bei den Arteriae uterinae. Niedrigere Intraclass-CCs ließen sich bei den Blutflussmessungen der dominanten Arteria ovarica mit 0,89 (30-35jährigen Frauen) sowie der Follikel-/CL-Gefäße mit 0,77 (20-25jährige Frauen) und 0,87 (30-35jährige Frauen) nachweisen. Die CVs dieser beiden Gefäßtypen lagen in einem Messbereich, der vergleichbar mit dem der Arteriae uterinae war.

4.3. Blutflusskurven

4.3.1. Individuelle Blutflusskurven und Kriterien für die Auswertung

Die in der Literatur (s. Tabelle 4, S.24/25) beschriebenen und charakteristischen Blutflussveränderungen in den einzelnen Arterien zum Zeitpunkt der Ovulation und mittluteal waren auch bei den Verläufen der individuellen Blutflusskurven zu beobachten.

Bei den dominanten Arteriae uterinae fiel ein Maximum der Blutflussgeschwindigkeit im Ovulationszeitraum sowie ein erneuter Anstieg mittluteal auf. Auf der nicht-dominanten Seite deuteten sich diese Verläufe der Blutflussgeschwindigkeiten ebenfalls an. Die Blutflussveränderungen fielen aber bei gleichem Ausgangsniveau zu Beginn des Zyklus auf den nicht-dominanten Seiten geringer aus (s. Abbildung 12).

Exemplarisch sind diese typischen Blutflussverläufe aller Arterien von einer Probandin der 30-35jährigen Frauen in den Abbildungen 12 und 13 dargestellt.

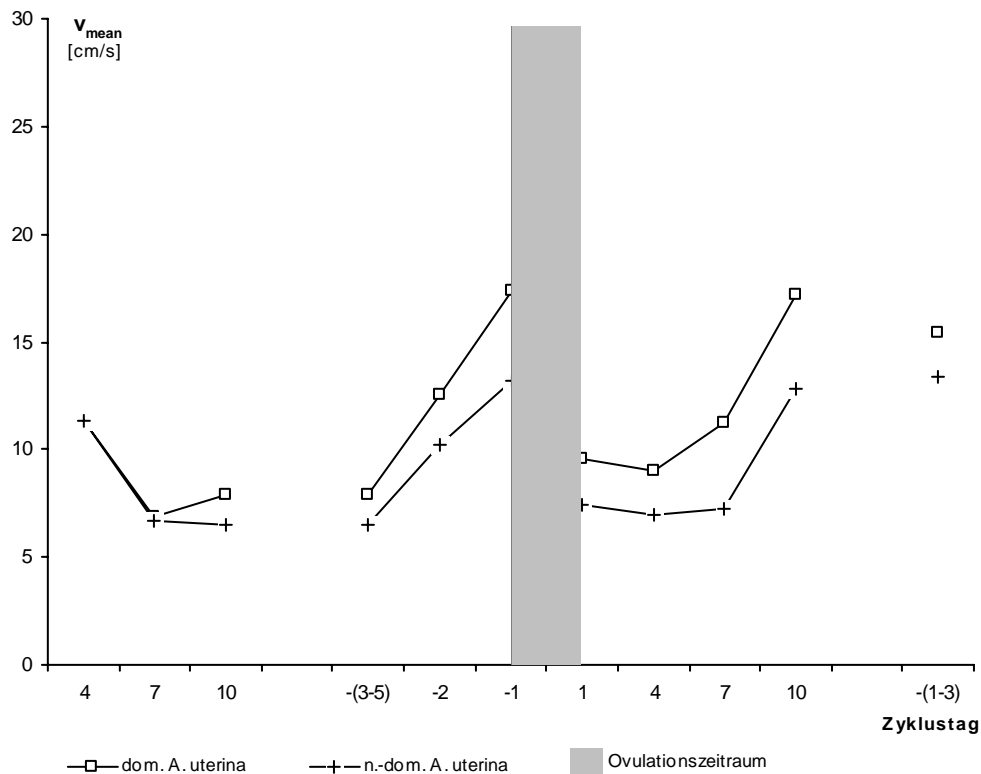


Abbildung 12: Blutflusskurven der Arteriae uterinae ($v_{\text{mean}}/\text{SD}$) der Probandin 21

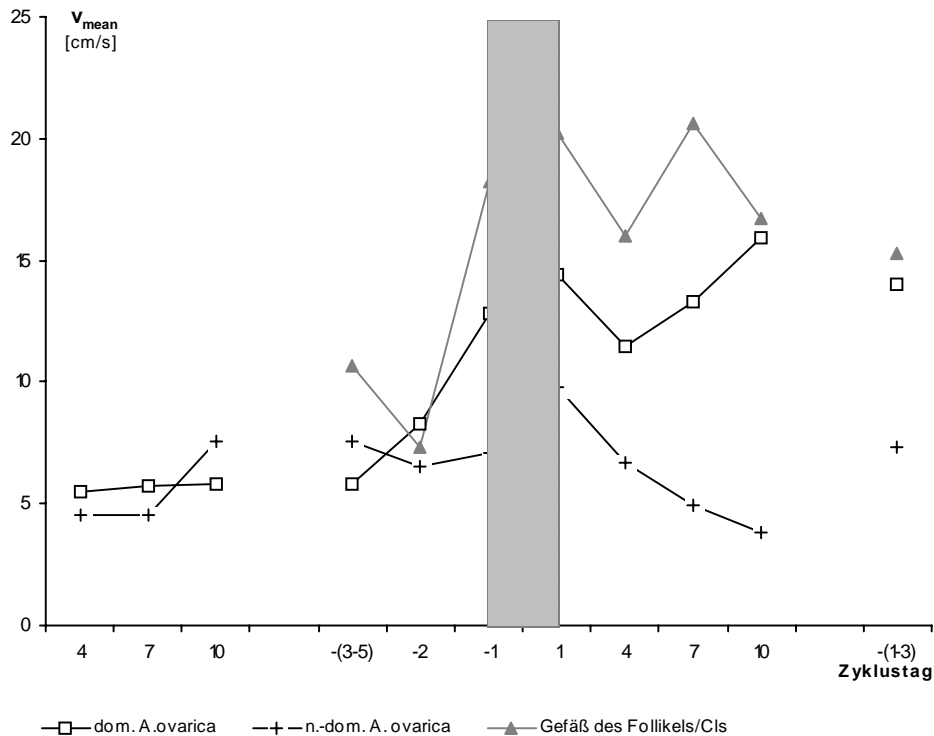


Abbildung 13: Blutflusskurven der Arteriae ovaricae und der Follikel-/Corpus luteum-Gefäße (v_{mean}/SD) der Probandin 21

Die Blutflussgeschwindigkeit der dominanten Arteria ovarica stieg im Ovulationszeitraum auf ein Plateau an, das sich nach leichtem postovulatorischen Abfall während der lutealen Phase auf dem erhöhten Niveau hielt. Die nicht-dominante Seite zeigte bei gleicher Ausgangsgeschwindigkeit in der Lutealphase ein deutlich erniedrigtes Blutflussniveau im Vergleich zur dominanten Seite. Der Blutflussverlauf der Follikel-/Corpus luteum-Gefäße zeigte zur dominanten Arteria ovarica einen fast parallelen Verlauf.

Die beschriebenen Charakteristika der individuellen Blutflusskurvenverläufe der Probandin 21 zeigten sich bei fast allen Probandinnen der Altersgruppen der 20-25- und 30-35jährigen Frauen.

Da aufgrund differenter Studiendesigns für die Blutflussänderungen zu definitiven Zeitpunkten während des menstruellen Zyklus bis heute keine einheitlichen Ergebnisse existieren, werden hier im folgenden Kriterien für Änderungen des Blutflusses zur Ovulation und mittluteal definiert, die eine statistische Überprüfung der Blutflussveränderungen innerhalb der einzelnen Altersgruppen zu diesen Zeitpunkten ermöglichen.

Die aufgestellten Kriterien werden in der Tabelle 16 dargelegt.

Tabelle 16: Kriterien für die Auswertung von Veränderungen der Blutflussgeschwindigkeiten im Menstruationszyklus

Kriterien für die Veränderungen in der Arteriae uterinae		
Periovulationsphase		
Kriterium 1 (dom./nicht-dom. Seite):	Blutflussmaximum zur Ovulation (Tag(-1)/Tag(+1)*) Definition des Blutflussmaximums: I. präovulatorischer Anstieg Tag(-2) bis Tag(-1)/Tag(+1) II. Abfall von Ovulationsmaximum zum Tag(+4)	
Kriterium 2 (Seitenvergleich):	Blutflussmaximum zur Ovulation auf dominanter Seite höher als auf nicht-dominanter Seite	
Lutealphase		
Kriterium 3 (dom./nicht-dom. Seite):	mittlutealer Anstieg zw. Tag (+4) und (+7)	
Kriterium 4 (Seitenvergleich):	Blutfluss mittluteal auf dominanter Seite höher als auf nicht-dominanter Seite	
Kriterien für die Veränderungen in der Arteriae ovaricae		
Periovulationsphase		
Kriterium 5 (dom./nicht-dom. Seite):	präovulatorischer Anstieg zw. Tag (-2) und Tag (-1)/(+1)	
Kriterium 6 (Seitenvergleich):	Blutfluss zur Ovulation an Tag(-1)/(+1) auf dom. Seite höher als auf nicht-dominanter Seite	
Lutealphase		
Kriterium 7 (Seitenvergleich):	Blutfluss in Lutealphase Tag (+4)/(+7)/(+10) auf dom.Seite höher als auf nicht-dominanter Seite	
Kriterien für die Veränderungen in den Follikel-/Corpus luteum-Gefäßen		
Periovulationsphase/Lutealphase		
Kriterium 8 :	präovulatorischer Anstieg zw. Tag (-2) und Tag (-1)/(+1)	
Kriterium 9 :	Blutfluss in Lutealphase Tag (+4)/(+7)/(+10) höher als in Follikelphase Tag (-5-3)/(-2)	
*) vgl. Zeitintervall im Synchronisationsschema (s.S.40)		

4.3.2. Blutflusskurven der einzelnen Altersgruppen

Im folgenden werden die Kurvenverläufe der einzelnen Altersgruppen dargestellt. Sie sind aus den arithmetischen Mitteln der v_{mean} -Werte der einzelnen Probandinnen einer Gruppe mit zugehörigen Standardabweichungen erstellt worden.

Die Überprüfung der Kriterien auf Gruppenebene (Blutflusskurven der Altersgruppen) wurde anhand der Mittelwerte pro MZP durchgeführt.

4.3.2.1. Blutflusskurven der Arteriae uterinae

In der Tabelle 17 wird das statistische Ergebnis der Auswertung für die Kriterien der Arteriae uterinae dargestellt.

Tabelle 17: Kriterienauswertung für die Arteriae uterinae

	20-25 Jahre (n=6)		30-35 Jahre (n=6)		40-45 Jahre (n=5)	
Perioovulationsphase	dom.S.	nicht-dom.S.	dom.S.	nicht-dom.S.	dom.S.	nicht-dom.S.
Kriterium 1						
I. Anstieg	p = 0,006	n.s.	p = 0,018	n.s.	n.s.	n.s.
II. Abfall	p = 0,007	n.s.	p = 0,005	n.s.	n.s.	n.s.
Blutflussmaximum	ja	nein	ja	nein	nein	nein
Kriterium 2 Seitenvergleich						
Niveauunterschied	p = 0,044		n.s.		n.s.	
Lutealphase	dom.S.	nicht-dom.S.	dom.S.	nicht-dom.S.	dom.S.	nicht-dom.S.
Kriterium 3						
mittlutealer Anstieg	p = 0,007	p = 0,049	p = 0,052	n.s.	n.s.	n.s.
Kriterium 4 Seitenvergleich						
Niveauunterschied	n.s.		n.s.		n.s.	
dom.S.: dominante Arterienseite; nicht-dom.S.: nicht-dominante Arterienseite						

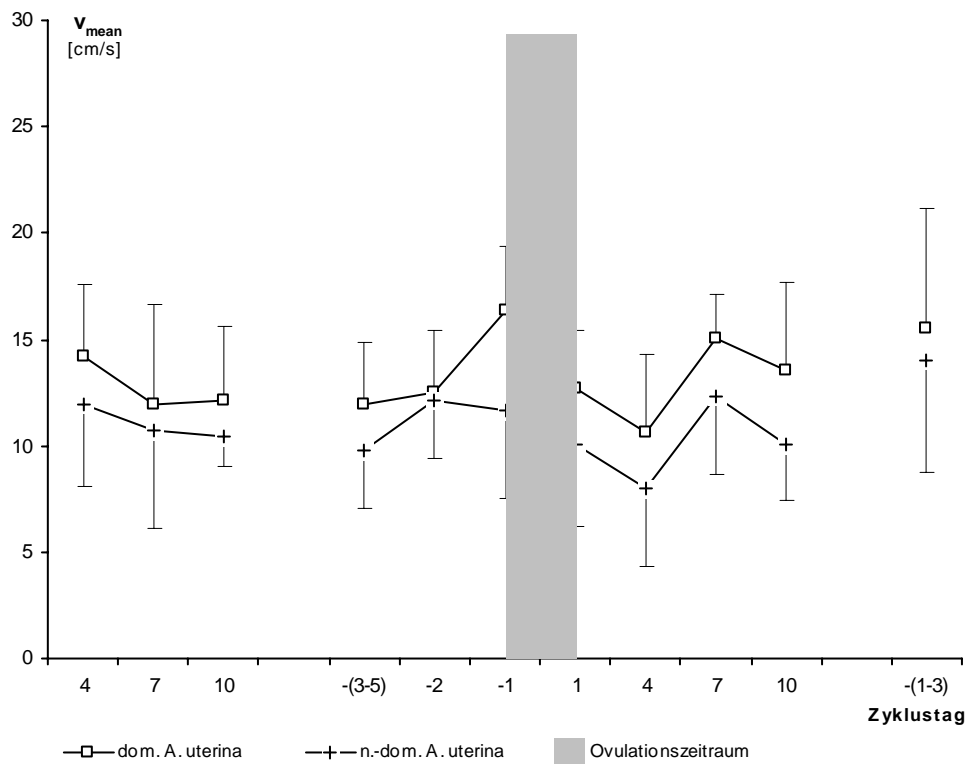


Abbildung 14: Blutflusskurven der Arteriae uterinae ($v_{\text{mean}}/\text{SD}$) der 20-25jährigen Frauen

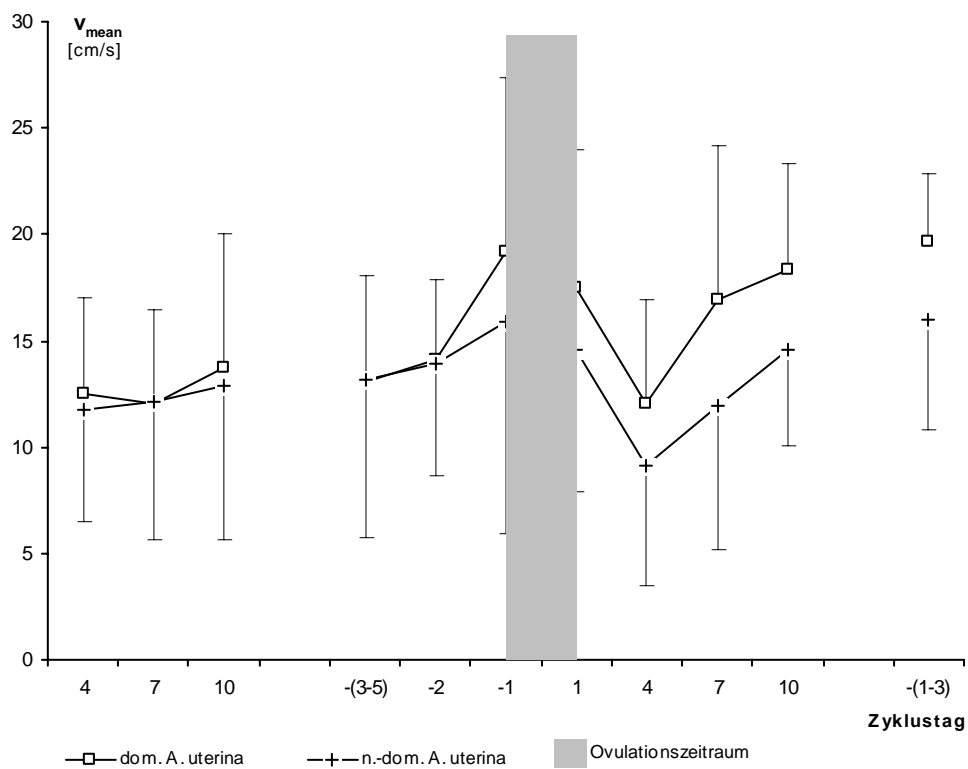


Abbildung 15: Blutflusskurven der Arteriae uterinae ($v_{\text{mean}}/\text{SD}$) der 30-35jährigen Frauen

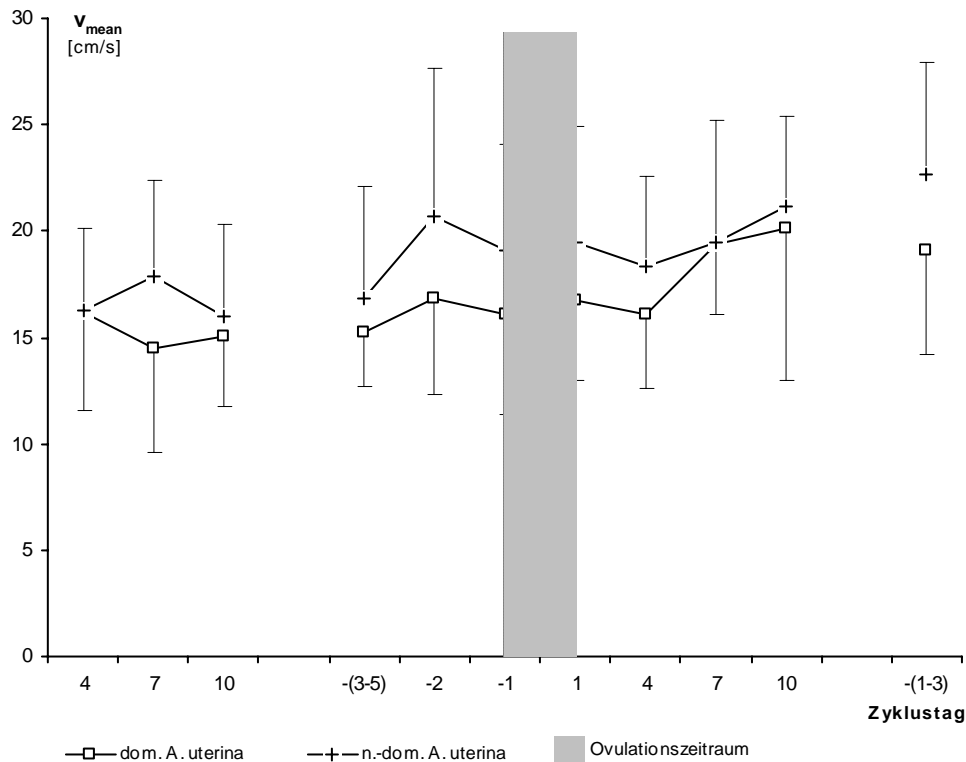


Abbildung 16: Blutflusskurven der Arteriae uterinae ($v_{\text{mean}}/\text{SD}$) der 40-45jährigen Frauen

Blutflusskurven in der periovulatorischen Phase

Die uterinen Blutflusskurven der 20-25- sowie 30-35jährigen Frauen sind vergleichbar und im Muster ähnlich dem exemplarisch dargestellten Verlauf in Abbildung 12 (s. S.48).

Beide Gruppen haben ein signifikantes Maximum der Blutflussgeschwindigkeiten zur Ovulation auf der dominanten Seite. Die Blutflusszunahme Δv_{mean} von Tag (-2) auf Tag (-1)/(+1) lag bei $3,7 \pm 2,0$ cm/s für die Gruppe der 20-25jährigen Frauen bzw. $7,4 \pm 5,2$ cm/s für die Gruppe der 30-35jährigen Frauen. Individuell konnte bei jeder Probandin bis auf eine Ausnahme dieses Maximum der Blutflussgeschwindigkeiten zur Ovulation signifikant nachgewiesen werden.

Für die nicht-dominante Seite konnte weder in der Gruppe der 20-25jährigen noch in der Gruppe der 30-35jährigen Frauen ein signifikantes Maximum nachgewiesen werden.

Das Blutflussniveau auf der dominanten Seite lag zur Ovulation in der Gruppe der 20-25jährigen Frauen mit $4,8 \pm 2,1$ cm/s signifikant höher als auf der nicht dominanten Seite. Nur eine Ausnahme war auf der individuellen Ebene zu beobachten.

In der Gruppe der 30-35jährigen Frauen erwies sich der Blutflussniveauunterschied von $3,8 \pm 5,3$ cm/s als nicht signifikant. Auf individueller Ebene zeigten aber ebenfalls alle Probandinnen dieser Altersgruppe bis auf eine Ausnahme ein signifikant höheres Blutflussniveau auf der dominanten Seite. Bei dieser Ausnahme (Probandin 13) handelte es sich um ein extrem abweichendes beidseitiges absolutes Maximum der Blutflussgeschwindigkeiten zum Ovulationszeit-

punkt mit jeweils ca. 36 cm/s. Die Maxima der Blutflussgeschwindigkeiten der übrigen Probandinnen lagen zu diesem MZP mit ca. 18 cm/s deutlich niedriger.

Die Ovulation der Probandin 13 fand während der Untersuchung statt, so dass hier einmalig die Durchblutungssituation exakt zum Zeitpunkt der Ovulation dokumentiert werden konnte. Die Dokumentation des realen Ovulationszeitpunktes konnte ansonsten in dieser Arbeit nicht nochmals festgehalten werden.

Die 40-45jährigen Frauen zeigten kein signifikantes Maximum der Blutflussgeschwindigkeit zur Ovulation auf der dominanten Seite der Arteria uterina. Der Blutflussanstieg zur Ovulation lag bei $1,0 \pm 6,8$ cm/s. Nur zwei Frauen erfüllten das Kriterium 1. Bei zwei Probandinnen änderte sich die Blutflussgeschwindigkeit um die Ovulation nicht, bei einer Probandin nahm sie sogar ab.

Die nicht-dominante Seite wies ebenfalls kein signifikantes Maximum der Blutflussgeschwindigkeit zur Ovulation auf. Der Vergleich der Blutflussniveaus während des Ovulationszeitraumes zeigte kein höheres Blutflußniveau auf der dominanten Seite. Es stellte sich sogar in der Tendenz ein höheres Blutflussniveau auf der nicht-dominanten Seite mit $3,0 \pm 2,7$ cm/s dar. Dieses Bild bot sich auch bei der Betrachtung fast aller Einzelkurven dieser Altersgruppe. Mit einer Ausnahme konnten statistisch keine Unterschiede nachgewiesen werden.

Blutflusskurven in der Lutealphase

Die uterinen Blutflusskurven der 20-25- sowie 30-35jährigen waren auch in der Lutealphase mit dem Verlauf der exemplarischen Kurve in Abbildung 12 (s. S.48) vergleichbar.

Ein mittlutealer Anstieg zum Tag (+7) auf der dominanten Seite konnte nach deutlichem post-ovulatorischen Abfall zum Tag (+4) in beiden Gruppen festgestellt werden. In Gruppe der 20-25jährigen Frauen betrug die Blutflussdifferenz $\Delta v_{\text{mean}} 4,5 \pm 4,1$ cm/s ($p=0,044$). In der Gruppe der 30-35jährigen Frauen lag sie bei $5,0 \pm 4,8$ cm/s und war grenzwertig signifikant ($p=0,052$). Bis auf zwei Ausnahmen aus der Gruppe der 20-25jährigen Frauen und einer aus der Gruppe 30-35jährigen Frauen zeigten alle Probandinnen individuell diese mittlutealen signifikanten Anstiege.

Auf der nicht-dominanten Seite konnte in der Gruppe der 20-25jährigen Frauen ein signifikanter Anstieg der Blutflussgeschwindigkeit mit $4,5 \pm 4,1$ cm/s, nicht dagegen in der Gruppe der 30-35jährigen Frauen mit $2,8 \pm 3,3$ cm/s, nachgewiesen werden. Die individuelle Auswertung entspricht denen der dominanten Seite, bei der alle diesen Anstieg der Blutflussgeschwindigkeiten zeigten, mit Ausnahme derselben oben erwähnten Probandinnen. Bei diesen drei Probandinnen lag der Messzeitpunkt nicht an den vorher definierten Untersuchungstagen (s. Tabelle 11, S.40). Im Seitenvergleich deutete sich wie zum Ovulationszeitpunkt auch in der Lutealphase eine höhere Blutflussgeschwindigkeit auf der dominanten Seite an. Er lag in der Gruppe der 20-25jährigen Frauen bei $2,8 \pm 1,7$ cm/s und bei der Gruppe 30-35jährigen Frauen bei $5,0 \pm 4,0$ cm/s. Die Unterschiede der Blutflussgeschwindigkeiten bei diesen beiden Altersgruppen war

aber nicht signifikant. Dies erklärte sich aus der großen Schwankungsbreite der individuellen Blutflussgeschwindigkeiten.

Bei der individuellen Auswertung zeigten alle Probandinnen in den beiden Gruppen bis auf eine Ausnahme signifikant höhere Blutflussgeschwindigkeiten zum mittlutealen Zeitpunkt.

Bei der Gruppe der 40-45jährigen Frauen trat weder auf der dominanten noch der nicht-dominanten Seite ein signifikanter mittlutealer Anstieg auf. Der angedeutete mittluteale Anstieg der Blutflussgeschwindigkeiten auf der dominanten Seite beträgt von Tag (+4) zu Tag (+7) 2,9 \pm 3,6 cm/s.

Die individuelle Auswertung zeigte bei dem überwiegenden Anteil der Probandinnen keinen signifikanten mittlutealen Anstieg. Hier stand ursächlich nicht die große individuellen Schwankungsbreite im Vordergrund.

Beim Vergleich der mittlutealen Blutflussgeschwindigkeiten in der Gruppe der 40-45jährigen Frauen wurden fast identische Werte der dominanten und nicht-dominanten Seite mit einer Differenz von 0,4 \pm 2,9 cm/s gefunden.

4.3.2.2. Blutflusskurven der Arteriae ovaricae und der Follikel-/Corpus luteum-Gefäße

In den folgenden Abbildungen 17-19 sind die ovariellen Blutflusskurven der drei Altersgruppen dargestellt. In den Graphiken werden sowohl die v_{mean} -Kurven für die Arteriae ovaricae als auch die für die Gefäße des dominanten Follikels bzw. des CLs gezeigt. Dies bietet die Möglichkeit, die extraovarielle Gefäßversorgung der dominanten Seite mit der dazugehörigen intraovariellen Versorgung zu vergleichen. Die v_{mean} -Kurven der Follikelgefäße werden erst nach Determination des dominanten Follikels dargestellt. Diese war bei allen Probandinnen an Tag -(5-3) erfolgt. Die Tabellen 18 und 19 zeigen die statistische Auswertung der für die Altersgruppen gemittelten Blutflusskurven der Arteriae ovaricae und der Follikel-/Corpus luteum-Gefäße.

Tabelle 18: Kriterienauswertung für die Arteriae ovaricae

	20-25 Jahre (n = 5 bzw. 6)*		30-35 Jahre (n = 5 bzw. 6)*		40-45 Jahre (n = 5)	
Perioovulationsphase	dom.S.	nicht-dom.S.	dom.	nicht-dom.S.	dom.S.	nicht-dom.S.
Kriterium 5						
Präov. Anstieg	p = 0,016	n.s.	p = 0,019	n.s.	n.s.	n.s.
Kriterium 6 Seitenvergleich						
Niveauunterschied	p = 0,006		p = 0,039		n.s.	
Lutealphase	dom.S.	nicht-dom.S.	dom.	nicht-dom.S.	dom.S.	nicht-dom.S.
Kriterium 7 Seitenvergleich						
Niveauunterschied	p = 0,009		p = 0,003		p = 0,012	

*) Arteria ovarica war bei Prob.1 und 11 nicht zu jedem **MZP** zu vermessen

Tabelle 19: Kriterienauswertung für die Follikel-/Corpus luteum-Gefäße

	20-25 Jahre (n = 6)	30-35 Jahre (n = 4 bzw. 5)*	40-45 Jahre (n = 5)
Perioovulations-/Lutealphase			
Kriterium 8			
Präov. Anstieg	p = 0,041	p = 0,043	n.s.
Kriterium 9 Phasenvergleich			
Niveauunterschied	p = 0,09	p = 0,06	n.s.

*)Follikel/CL-Gefäß war bei Prob. 9 und 11 nicht zu jedem MZP zu vermessen

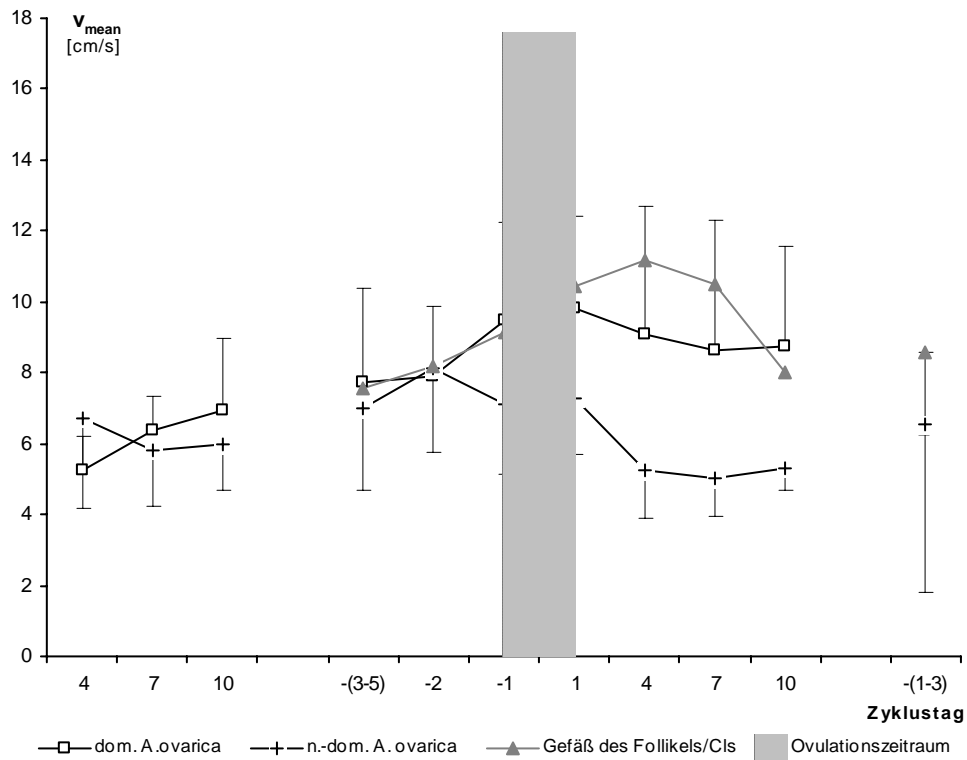


Abbildung 17: Blutflusskurven der Arteriae ovaricae und der Follikel-/Corpus luteum-Gefäße ($v_{\text{mean}}/\text{SD}$) der 20-25jährigen Frauen

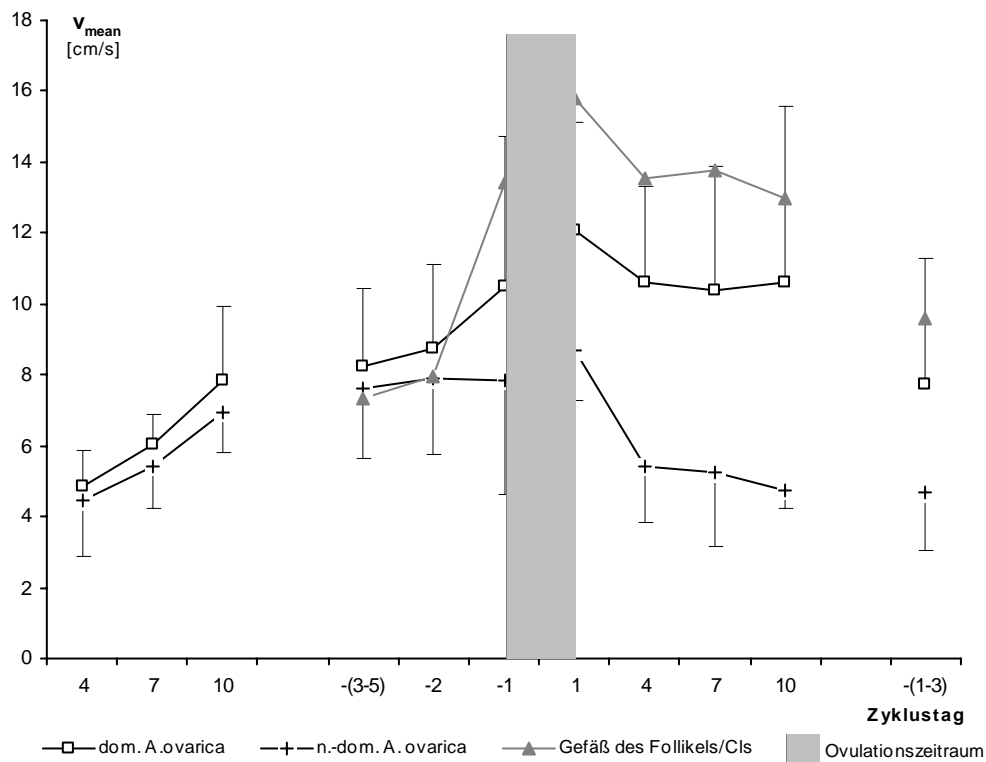


Abbildung 18: Blutflusskurven der Arteriae ovaricae und der Follikel-/Corpus luteum-Gefäße (v_{mean}/SD) der 30-35jährigen Frauen

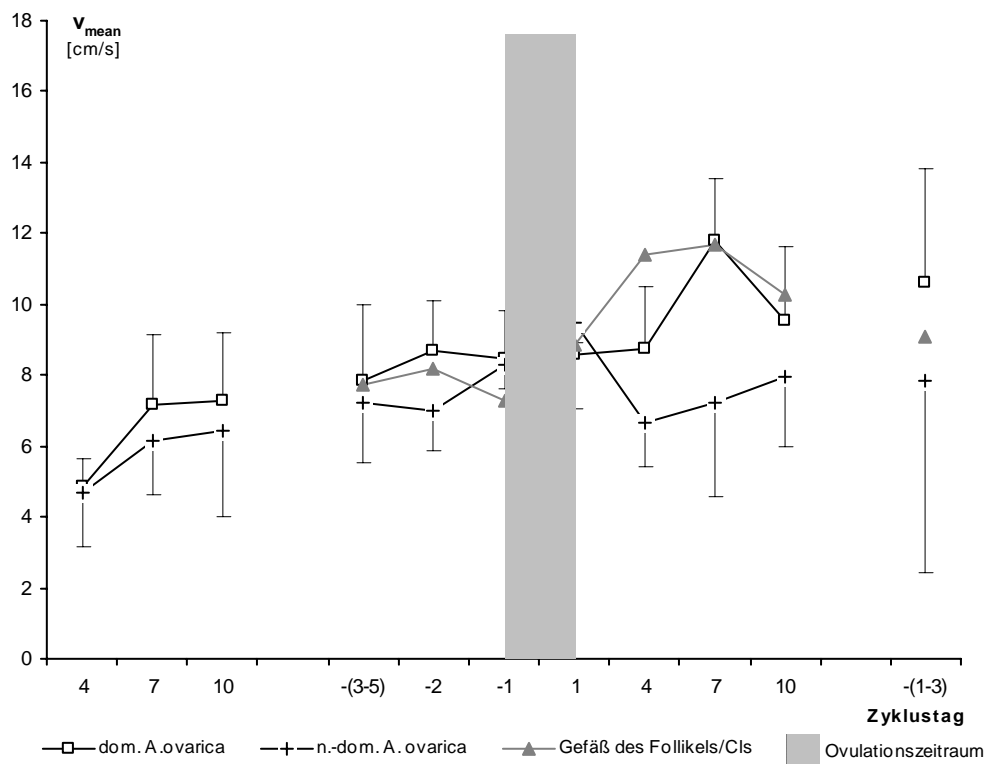


Abbildung 19: Blutflusskurven der Arteriae ovaricae und der Follikel-/Corpus luteum-Gefäße (v_{mean}/SD) der 40-45jährigen Frauen

Blutflusskurven der Arteriae ovaricae in der periovulatorischen Phase

Der präovulatorische Anstieg der Blutflussgeschwindigkeit in den beiden jüngeren Altersgruppen entsprach dem im exemplarisch dargestellten Beispiel der Abbildung 13 (s. S.49).

Die Blutflussgeschwindigkeit stieg periovulatorisch vom Tag(-2) bis zum ersten postovulatorischen Tag auf der dominanten Seite um $3,0 \pm 1,9$ cm/s in der Gruppe der 20-25jährigen Frauen bzw. um $5,1 \pm 3,0$ cm/s in der Gruppe der 30-35jährigen Frauen signifikant an. Mit Ausnahme einer Probandin der 20-25jährigen Frauen konnte bei jeder Probandin individuell dieser Anstieg beobachtet werden.

Die nicht-dominante Seite zeigte mit $1,3 \pm 2,8$ cm/s bzw. $-1,0 \pm 2,7$ cm/s keine periovulatorischen Zunahme der Blutflussgeschwindigkeit.

Somit unterschieden sich die Blutflussgeschwindigkeiten der beiden Seiten periovulatorisch bei gleichem Niveau zu Beginn des Zyklus. Unmittelbar nach der Ovulation am Tag(+1) lagen die v_{mean} -Werte auf der dominanten Seite um $3,7 \pm 1,1$ cm/s (Gruppe der 20-25jährigen Frauen) bzw. $4,0 \pm 1,6$ cm/s (Gruppe der 30-35jährigen Frauen) signifikant höher als auf der nicht-dominanten Seite.

Die Gruppe der 40-45jährigen Frauen zeigte mit $0,4 \pm 1,2$ cm/s im Mittel periovulatorisch keinen Anstieg auf der dominanten Seite. Individuell stieg bei keiner Probandin, bis auf eine Ausnahme, die Blutflussgeschwindigkeit an, was auch mit fehlendem Unterschied der Blutflussgeschwindigkeiten zum Zeitpunkt der Ovulation einherging.

Genau wie die periovulatorischen Blutflussgeschwindigkeiten der Aa. uterinae zeigten auch die der Aa. ovaricae der 40-45jährigen Frauen ein unterschiedliches Verhalten im Vergleich zu den beiden jüngeren Altersgruppen.

Blutflusskurven der Arteriae ovaricae in der Lutealphase

Der vorher exemplarisch beschriebene „scherenartige Verlauf“ der dominanten und nicht-dominanten Kurve der Blutflussgeschwindigkeiten der Arteriae ovaricae in der Lutealphase (s.Abb.13, S.49) konnte durch einen signifikanten Niveauunterschied in dieser Phase in den beiden jüngeren Altersgruppen beschrieben werden. Die mittlere Blutflussgeschwindigkeit an den Tagen (+4)/(+7)/(+10) lag im Mittel auf der dominanten Seite um $3,9 \pm 1,1$ cm/s (Gruppe der 20-25jährigen Frauen) und um $5,4 \pm 1,4$ cm/s (Gruppe der 30-35jährigen Frauen) höher.

In der Gruppe der 40-45jährigen Frauen konnte dieses „auseinanderscheren“ der dominanten und nicht-dominanten Blutflusskurve in der Lutealphase ebenfalls gezeigt werden. Allerdings war der Niveauunterschied der Blutflussgeschwindigkeiten der beiden Seiten erst an Tag(+4) auszumachen. Periovulatorisch waren beide Blutflussgeschwindigkeiten noch identisch. Der Niveauunterschied im Seitenvergleich an den Tagen (+4)/(+7)/(+10) der Lutealphase war ebenfalls mit $3,0 \pm 0,9$ cm/s signifikant.

Blutflusskurven der Follikel-/Corpus luteum-Gefäße

Der annähernd parallele Verlauf der Blutflusskurven der dominanten Arteria ovarica und der Gefäße des Follikels/CLs in der exemplarischen Darstellung in Abbildung 13 (s. S.49) war auch in den Mittelwertskurven aller drei Altersgruppen nachzuweisen.

In den beiden jüngeren Altersgruppen zeigte sich ein perioovulatorisch signifikanter Anstieg der Blutflussgeschwindigkeiten analog der Anstiege der dominanten Arteriae ovaricae. In der Gruppe der 20-25jährigen Frauen konnte eine signifikante Steigerung von $2,9 \pm 2,3$ cm/s und in der Gruppe der 30-35jährigen Frauen eine von $11,0 \pm 9,2$ cm/s registriert werden.

In der Altersgruppe der 40-45jährigen Frauen konnte mit $1,0 \pm 3,6$ cm/s kein signifikanter Anstieg perioovulatorisch festgestellt werden. Dies entspricht den Ergebnissen der Untersuchung der extraovariellen Blutflusskurven in dieser Altersgruppe.

Vergleicht man den Kurvenverlauf des CL-Gefäßes in der Lutealphase mit dem Verlauf des Gefäßes des Follikels der Follikelphase trat in der Gruppe der 20-25- und 30-35jährigen Frauen ein signifikanter Unterschied zwischen der Follikel- und Corpus luteum-Durchblutung auf. Der Unterschied der Blutflussgeschwindigkeiten betrug in der Gruppe der 20-25jährigen Frauen $2,1 \pm 1,7$ cm/s und in der Gruppe der 30-35jährigen Frauen $6,3 \pm 3,3$ cm/s. Der Unterschied dieser Größe konnte auch auf der individuellen Ebene ohne Ausnahme bestätigt werden.

In der Gruppe der 40-45jährigen Frauen war der Unterschied mit $2,4 \pm 4,1$ cm/s nicht signifikant, obwohl 80% der Frauen dieser Gruppe individuell eine signifikante Erhöhung der Blutflussgeschwindigkeiten zeigten.

Dies ist der einzige Fall in der gesamten statistischen Auswertung dieser Arbeit, bei der eine überwiegende Anzahl der 40-45jährigen Frauen ein signifikantes Verhalten bezüglich eines Kriteriums zeigte, das Gruppenergebnis aber aufgrund der individuellen Schwankungsbreite der Blutflussgeschwindigkeiten nicht signifikant war.

4.4. Vergleich von Blutflusskurven auf Basis von v_{mean} und PI

Der von Gosling und King 1975 entwickelte und bis heute gebräuchliche relative Messparameter, der Pulsatility-Index, bildet sich aus der Differenz der maximalen und minimalen Blutflussgeschwindigkeit zum Verhältnis der gemittelten Blutflussgeschwindigkeit v_{mean} über den Herzzyklus und wird zur Untersucher-unabhängigen Beschreibung der Blutflussspektralkurve während eines Herzzyklus benutzt.

Im folgenden werden die auf den beiden Parametern v_{mean} und PI basierenden Blutflusskurven miteinander verglichen. Der in Abbildung 20 beispielhaft für die Probandin 12 aufgezeigte Vergleich der PI- und v_{mean} -Kurve der dominanten Arteria uterina zeigt zu den meisten Messzeitpunkten das erwartete spiegelbildliche Verhalten: bei ansteigendem v_{mean} fällt PI ab und vice versa.

Zwischen einigen Messzeitpunkten, wie zwischen Tag(-2) und (-1) (s. Pfeile), verlaufen die Kurven aber gleichsinnig.

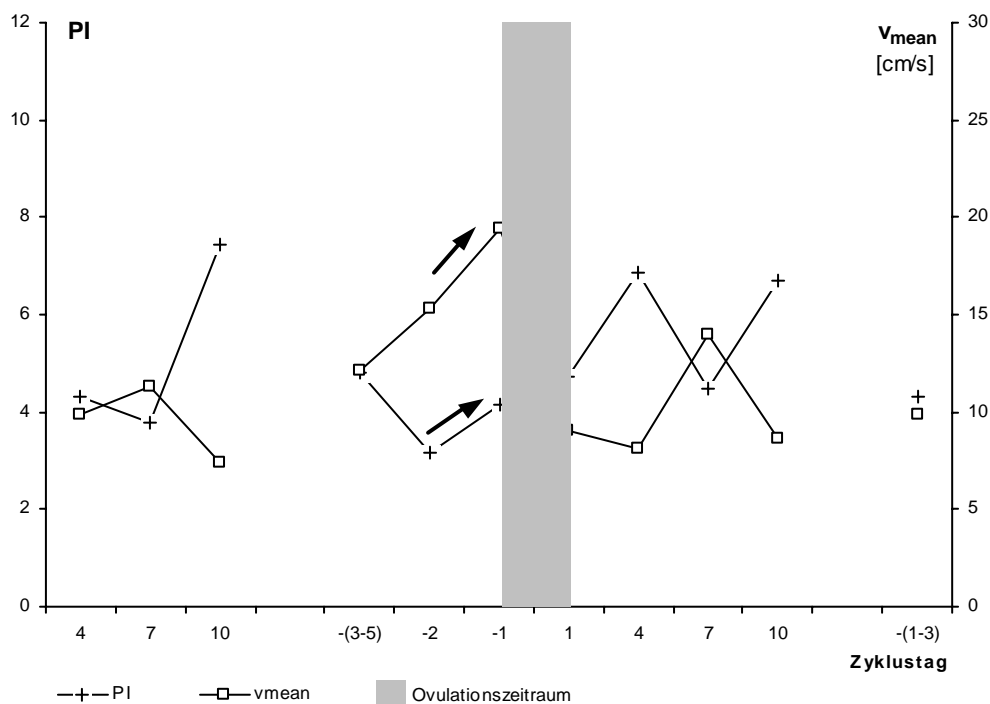


Abbildung 20: v_{mean} - und PI-Kurven der dominanten Arteria uterina (Probandin 12)

Im Vergleich aller v_{mean} - und PI-Kurven wurde der Unterschied in der statistischen Auswertung bezüglich der aufgestellten Kriterien evident.

In Tabelle 20-22 werden die Ergebnisse der v_{mean} -Kurven denen der PI-Kurven anhand der aufgestellten Kriterien, die bei Heranziehung der PI-Kurven entgegengesetzt definiert wurden, gegenübergestellt.

Der Vergleich zeigte, dass signifikante Blutflussveränderungen fast nur bei den v_{mean} -Kurven nachzuweisen waren und sich die entsprechenden Veränderungen für die PI-Kurven als nicht signifikant erwiesen.

In den beiden jüngeren Altersgruppen wurden bei Auswertung der v_{mean} -Kurven bis auf zwei Kriterien alle signifikant erfüllt, wohingegen dies für die PI-Kurven nur bei 1 bzw. 2 Kriterien der Fall war.

Tabelle 20: Kriterienauswertung der dominanten Arteria uterina für PI und v_{mean}

	20-25 Jahre (n=6)		30-35 Jahre (n=6)		40-45 Jahre (n=5)	
Perioovulationsphase	v_{mean}	PI	v_{mean}	PI	v_{mean}	PI
Kriterium 1 dom. Seite						
I. Anstieg	p = 0,006	n.s.	p = 0,018	n.s.	n.s.	n.s.
II. Abfall	p = 0,007	n.s.	p = 0,005	p = 0,045	n.s.	n.s.
Kriterium 2 Seitenvergleich						
Niveauunterschied	p = 0,044	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Lutealphase						
Kriterium 3 dom. Seite						
mittlutealer Anstieg	p = 0,007	n.s.	p = 0,052	n.s.	n.s.	n.s.
Kriterium 4 Seitenvergleich						
Niveauunterschied	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

Tabelle 21: Kriterienauswertung der dominanten Arteria ovarica für PI und v_{mean}

	20-25 Jahre (n=5 bzw. 6)*		30-35 Jahre (n=5 bzw. 6)*		40-45 Jahre (n=5)	
Perioovulationsphase	v_{mean}	PI	v_{mean}	PI	v_{mean}	PI
Kriterium 5 dom. Seite						
Präovulatorischer Anstieg	p=0,016	n.s.	p=0,019	n.s.	n.s.	n.s.
Kriterium 6 Seitenvergleich						
Niveauunterschied	p=0,006	n.s.	p=0,039	n.s.	n.s.	n.s.
Lutealphase						
Kriterium 7 Seitenvergleich						
Niveauunterschied	p=0,009	n.s.	p=0,003	p=0,010	p=0,012	p=0,035

*) Arteria ovarica war bei Prob.1 und 11 nicht zu jedem MZP zu vermessen

Tabelle 22: Kriterienauswertung der Follikel-/Corpus luteum-Gefäße für PI und v_{mean}

	20-25 Jahre (n=6)		30-35 Jahre (n=4 bzw. 5)*		40-45 Jahre (n=5)	
Perioovulations-/Lutealphase	v_{mean}	PI	v_{mean}	PI	v_{mean}	PI
Kriterium 8						
Präovulatorischer Anstieg	p=0,041	n.s.	p=0,043	n.s.	n.s.	n.s.
Kriterium 9						
Niveauunterschied	p=0,019	p=0,034	p=0,036	n.s.	n.s.	n.s.

*) Follikel-/CL-Gefäß war bei Prob. 9 und 11 nicht zu jedem MZP zu vermessen

In weiteren theoretischen Überlegungen, die in einem Exkurs im Anhang dieser Arbeit vorgestellt werden, wurden mathematisch Teilparameter zur Beschreibung der Blutflussveränderung entwickelt und mit Hilfe dieser der Zusammenhang von v_{mean} und PI errechnet und graphisch dargestellt.

4.5. Vergleich von Hormon- und Blutflusskurven der dominanten Gefäße

Bei Betrachtung der Blutflusskurven mit den Hormonkonzentrationskurven fiel auf, dass in der Gruppe der 20-25- und 30-35jährigen Frauen die Maxima der Blutflussgeschwindigkeiten der dominanten Arteria uterina zeitlich mit den Maxima unterschiedlicher Hormonkonzentrationen korrelierten.

Im folgenden werden für alle Altersgruppen getrennt die dominante Arteria uterina (schwarzer Kurvenverlauf) den Hormonkurven (grauen Kurven) graphisch gegenübergestellt (Abbildung 21-23).

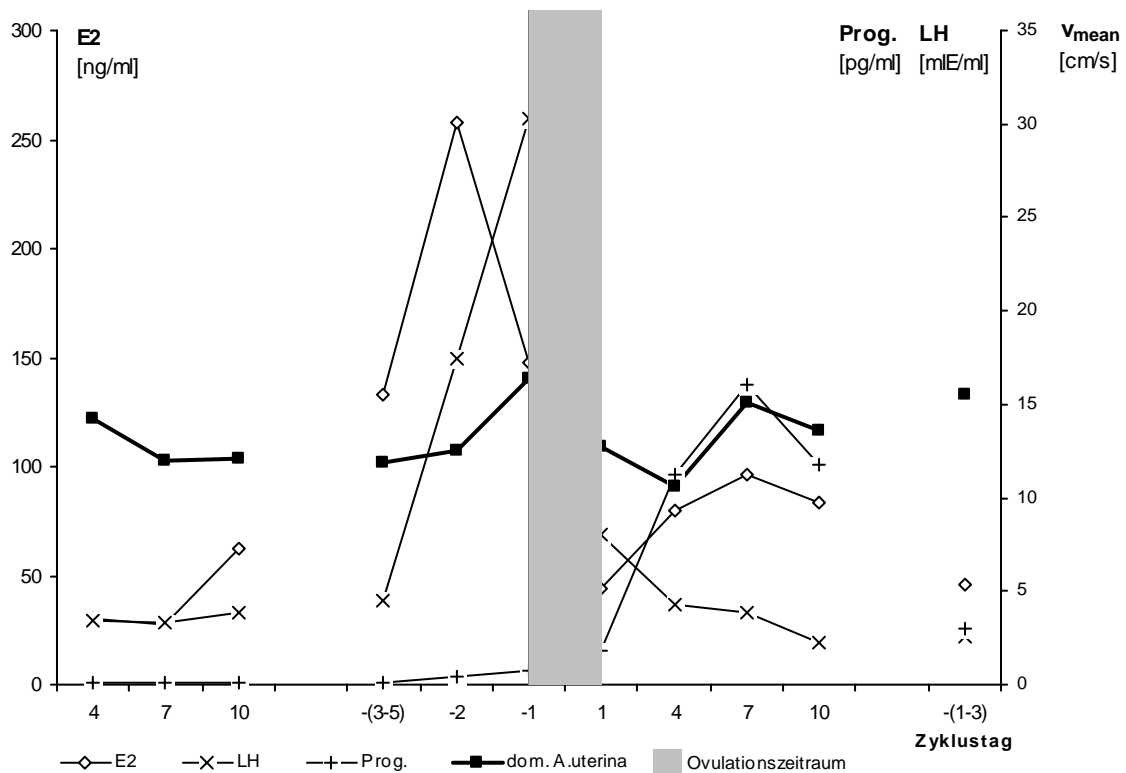


Abbildung 21: Blutflusskurve der dominanten Arteria uterina und die Hormonkurven der 20-25-jährigen Frauen

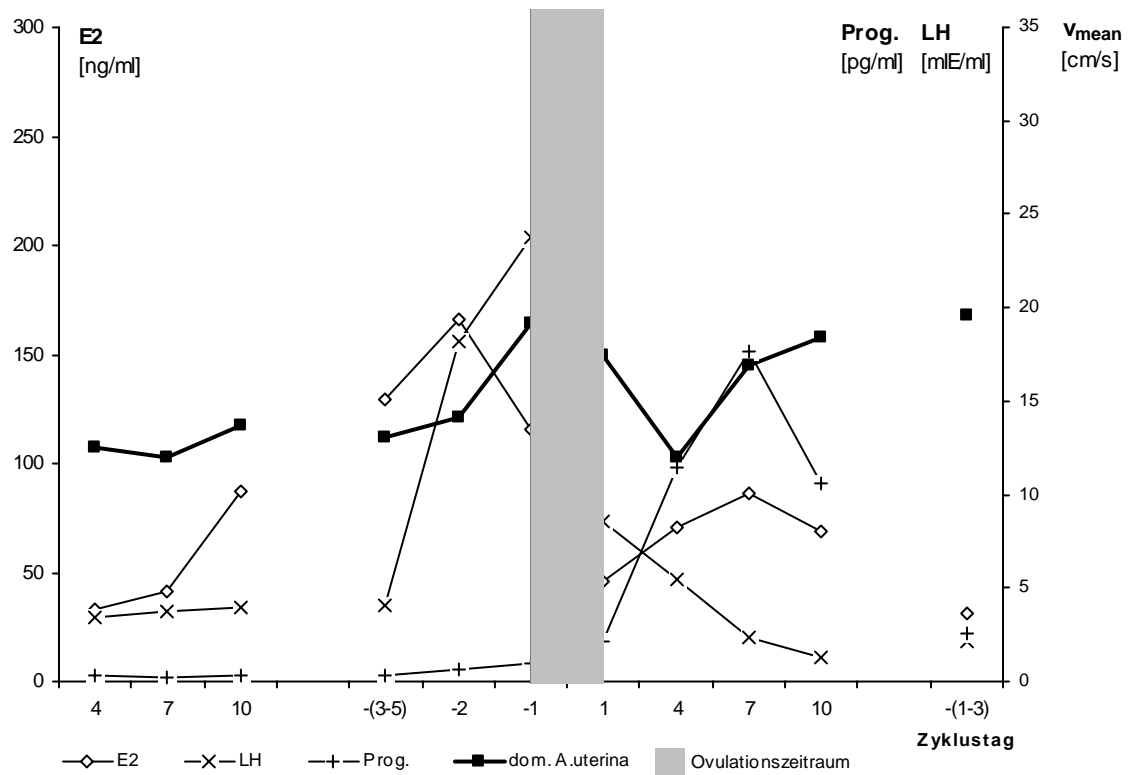


Abbildung 22: Blutflusskurve der dominanten Arteria uterina und die Hormonkurven der 30-35-jährigen Frauen

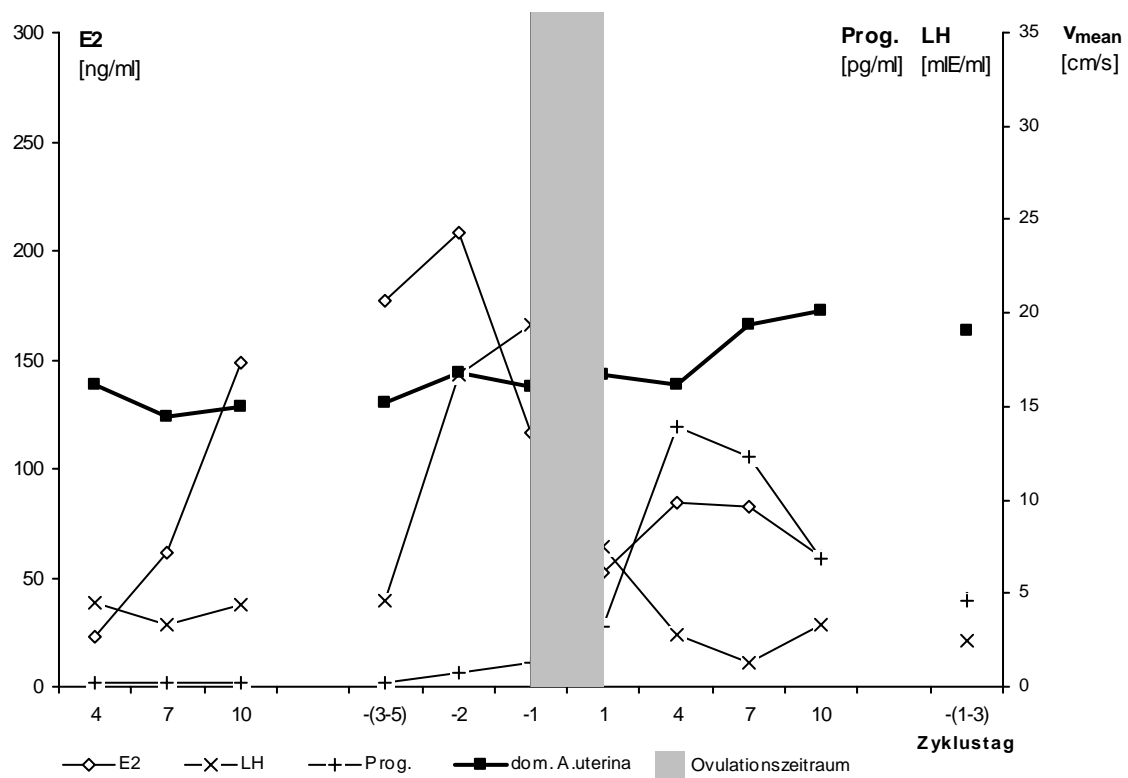


Abbildung 23: Blutflusskurve der dominanten Arteria uterina und die Hormonkurven der 40-45-jährigen Frauen

In der Follikelphase fiel das präovulatorische Östradiol-Maximum auf den Tag(-2) und das LH-Maximum auf den Tag(-1), gleichzeitig mit dem Maximum der Blutflussgeschwindigkeit während der Ovulation an Tag(-1). Dies zeigte sich auch einheitlich in der Betrachtung der individuellen Blutfluss- und Hormonkonzentrationskurven.

In der Lutealphase fanden sich in der Gruppe der 20-25- und 30-35jährigen Frauen der Progesteron- und Östrogen-Peak überwiegend an Tag(+7) und fielen so zeitlich mit dem mittlutealen Maximum der Blutflussgeschwindigkeit der dominanten Arteria uterina zusammen.

Bei den 40-45jährigen Frauen traten die Maxima der Hormonkonzentrationen im Vergleich zu den jüngeren Altersgruppen zeitlich früher und individuell weniger einheitlich auf. In der Follikelphase fiel das präovulatorische Östrogenmaximum bei etwa der Hälfte der Frauen auf Tag(-3) und den anderen auf Tag(-2) und das LH-Maximum auf Tag(-2) und (-1). In der Lutealphase trat sowohl das Progesteron- als auch das Östrogen-Maximum bei ca. 50% an Tag(+4) und bei den restlichen an Tag(+7) auf. Allerdings wurde, wie in den beiden Gruppen der jüngeren Frauen, auch in der Altersgruppe der 40-45jährigen Frauen bei den individuellen Kurven der Hormonkonzentrationen eine definierte Abfolge der Hormonmaxima beobachtet. Ihr zeitlicher Abstand zur Ovulation war allerdings größer.

Da in der Gruppe der 40-45jährigen Frauen bei den Kurven der Blutflussgeschwindigkeiten der Arteriae uterinae keine Maxima zur Ovulation und mittluteal nachgewiesen werden konnten, war auch kein zeitlicher Zusammenhang mit den Maxima der Hormonkonzentrationen herstellbar.

Die Zusammenhänge zwischen den Blutflusskurven aller untersuchten Arterien und den Hormonkonzentrationskurven wurden mit Hilfe der Korrelationsberechnung nach Spearman statistisch untersucht.

Da in der Follikel- und Lutealphase unterschiedliche Hormone sowie deren Konzentrationen prägend sind und aufgrund gegenseitiger Beeinflussungen unterschiedliche Wirkungen auf die Gefäße in den einzelnen Phasen zu erwarten waren, wurde die statistische Überprüfung getrennt für die Follikel- und Lutealphase durchgeführt.

Die Ergebnisse der Rangkorrelationsberechnung werden in den folgenden Tabellen 23 und 24 gezeigt, in denen zur besseren Übersicht nur die Korrelationskoeffizienten mit Signifikanz aufgeführt werden.

Tabelle 23: Korrelationen zwischen Blutflüssen und den Hormonkonzentrationen in der Follikelphase, Rangkorrelationsberechnung nach Spearman

Follikelphase		20-25 Jahre (n=6)		30-35 Jahre (n=6)		40-45 Jahre (n=5)	
		r	Sig. [p≤0.05]	r	Sig. [p≤0.05]	r	Sig. [p≤0.05]
dominante A. uterina							
LH		-	n.s.	0,30	0,046	-	n.s.
Östradiol		-	n.s.	-	n.s.	-	n.s.
Progesteron		-	n.s.	0,50	0,046	-	n.s.
dominante A. ovarica							
LH		0,46	0,001	0,48	0,000	-	n.s.
Östradiol		0,36	0,014	0,40	0,006	0,45	0,004
Progesteron		0,43	0,002	0,42	0,004	-	n.s.
Follikel-/CL-Gefäß							
LH		-	n.s.	-	n.s.	-	n.s.
Östradiol		-	n.s.	0,46	0,029	-	n.s.
Progesteron		0,47	0,009	-	n.s.	-	n.s.

r: Korrelationskoeffizient, p: Irrtumswahrscheinlichkeit

Tabelle 24: Korrelationen zwischen Blutflüssen und den Hormonkonzentrationen in der Lutealphase, Rangkorrelationsberechnung nach Spearman

Lutealphase		20-25 Jahre (n=6)		30-35 Jahre (n=6)		40-45 Jahre (n=5)	
		r	Sig. [p≤0.05]	r	Sig. [p≤0.05]	r	Sig. [p≤0.05]
dominante A. uterina							
LH		-	n.s.	-	n.s.	-	n.s.
Östradiol		-	n.s.	-	n.s.	-	n.s.
Progesteron		0,46	0,026	-	n.s.	-	n.s.
dominante A. ovarica							
LH		-	n.s.	-	n.s.	-	n.s.
Östradiol		0,54	0,007	0,51	0,010	-	n.s.
Progesteron		0,54	0,000	0,41	0,049	-	n.s.
Follikel-/CL-Gefäß							
LH		-	n.s.	-	n.s.	-	n.s.
Östradiol		-	n.s.	0,55	0,005	-	n.s.
Progesteron		0,62	0,002	0,77	0,000	-	n.s.

r: Korrelationskoeffizient, p: Irrtumswahrscheinlichkeit

Durch die Rangkorrelationsberechnungen nach Spearman wird ein deutlicher Zusammenhang der ovariellen Durchblutung mit den Hormonen LH, Progesteron und Östrogen deutlich.

Zwischen der Blutflussgeschwindigkeit der dominanten Arteria ovarica und den Serumkonzentrationen des Östradiols sowie Progesterons konnten signifikante Korrelationen in der Follikel- und Lutealphase sowohl für die Gruppe der 20-25- als auch für die der 30-35jährigen Frauen nachgewiesen werden.

Der Korrelationskoeffizient lag in der Follikelphase im Bereich von $r=0,36-0,43$ und in der Lutealphase mit $r=0,41-0,77$ noch höher.

Zwischen der Blutflussgeschwindigkeit der dominanten Arteria ovarica und den Konzentrationen des LHs bestand ein signifikanter Zusammenhang nur in der Follikelphase für beide jüngeren Altersgruppen. Die Serumkonzentrationskurve des LHs wies mit dem steilen Konzentrationsanstieg und dem präovulatorischen Peak in der Follikelphase einen sehr spezifischen Verlauf auf, im Gegensatz zu einem unspezifischen Verlauf in der Lutealphase.

Zwischen der Blutflussgeschwindigkeit in den Follikel-/Corpus luteum-Gefäßen und den Serumkonzentrationen des Östradiols und Progesterons zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang nur in der Lutealphase. In der Follikelphase erfolgten für dieses Gefäß nur wenige Messungen.

Die in der Gruppe der 20-25- und 30-35jährigen Frauen gefundenen Zusammenhänge zwischen den extra- und intraovariellen Blutflussgeschwindigkeiten und den Hormonkonzentrationen zeigten sich in der Altersgruppe der 40-45jährigen Frauen nicht.

Hier war nur ein Zusammenhang zwischen der Blutflussgeschwindigkeit der dominanten Arteria ovarica und der Serumkonzentration des Östradiols in der Follikelphase festzustellen.

Die graphisch aufgezeigten zeitlichen Zusammenhänge zwischen den Maxima der Blutflussgeschwindigkeiten der dominanten Arteria uterina und denen der Hormonkonzentrationen in den beiden jüngeren Altersgruppen, konnten in der Rangkorrelationsberechnung nach Spearman über die gesamten Zyklusphasen statistisch nicht nachgewiesen werden. Nur in Einzelfällen zeigten sich in den beiden jüngeren Altersgruppen Zusammenhänge.

In der Gruppe der 40-45jährigen Frauen korrelierten die Blutflussgeschwindigkeiten der dominanten Arteria uterina und die Hormonkonzentrationen nicht. Dieses Ergebnis entsprach der graphischen Gegenüberstellung dieser Kurven in Abbildung 23.

4.6. Zusammenfassung der relevanten Ergebnisse

Bei den 20-25- und 30-35jährigen Frauen waren während des Menstruationszyklus fast identische Kurvenverläufe der Blutflussgeschwindigkeiten mit signifikanten Änderungen zu beobachten.

Die Blutflussgeschwindigkeiten der dominanten Arteriae uterinae zeigten signifikante periovulatorische Maxima (Tag(-1/+1)) sowie mittluteale Anstiege (Tag(+7)). Die Veränderungen der Blutflussgeschwindigkeiten der nicht-dominanten Arteriae uterinae zeigten annähernd parallele Verläufe. Im Vergleich zu den dominanten Seiten waren diese Veränderungen aber nicht signifikant. Die periovulatorischen und mittlutealen Blutflussgeschwindigkeiten lagen auf den dominanten Seiten im Vergleich zu den nicht-dominanten Seiten deutlich höher. Diese Niveauunterschiede, die in den individuellen Kurven fast aller Probandinnen signifikant waren, erwiesen sich in den Kurvenverläufen der Altersgruppen aufgrund großer Schwankungsbreite der individuellen Blutflussgeschwindigkeiten als nicht signifikant.

Die Blutflussgeschwindigkeiten in den extraovariellen Gefäßen der Altersgruppen der 20-25- und 30-35jährigen Frauen wiesen ebenfalls signifikante periovulatorische Anstiege auf der dominanten Seite auf. Die Blutflussgeschwindigkeiten hielten sich während der gesamten Lutealphase auf diesem erhöhten Geschwindigkeitsniveau. Auf den nicht-dominanten Seiten fehlten diese präovulatorischen Geschwindigkeitszunahmen. Die Blutflussgeschwindigkeiten der dominanten Seiten lagen während der gesamten Lutealphase signifikant höher.

Die Blutflussgeschwindigkeiten der Follikel-/Corpus luteum-Gefäße verliefen parallel zu denen der dominanten Arteriae ovaricae. Sie wiesen in beiden jüngeren Altersgruppen einen signifikanten periovulatorischen Anstieg auf. Die Blutflussgeschwindigkeiten lagen in der Lutealphase signifikant höher als in der Follikelphase.

Bei den 40-45jährigen Frauen stiegen periovulatorisch die Blutflussgeschwindigkeiten in allen drei untersuchten Gefäßen weder auf der dominanten noch auf der nicht-dominanten Seite an. In der dominanten Arteria uterina deutete sich der mittluteale Anstieg wie in den beiden jüngeren Altersgruppen an, aber ohne Signifikanz.

In der dominanten Arteria ovarica kam es dann am postovulatorischen Tag(+4) zu einem signifikanten Anstieg der Blutflussgeschwindigkeit. Es konnte somit in der Lutealphase ein signifikanter Unterschied der Blutflussgeschwindigkeiten zwischen der dominanten und nicht-dominanten Arteria ovarica nachgewiesen werden.

In den Gefäßen des Follikles/CLs deutete sich ebenfalls ein Niveauunterschied der Blutflussgeschwindigkeiten zwischen der Follikel- und Lutealphase an. Er erwies sich aber als nicht signifikant.

Es konnten eindeutige Korrelationen zwischen den Verläufen der Hormonkonzentrationen und denen der extra- und intraovariellen Blutflussgeschwindigkeiten in den Altersgruppen der 20-25- und 30-35jährigen Frauen nachgewiesen werden.

Die extraovariellen Blutflussgeschwindigkeiten in der Follikel- und Lutealphase korrelierten mit den Verläufen der Progesteron- sowie Östradiolkonzentrationen. Die LH-Konzentrationen korrelierten nur in der Follikelphase mit den extraovariellen Blutflussgeschwindigkeiten.

Die Blutflussgeschwindigkeiten in den Follikel-/CL-Gefäßen korrelierten nur in der Lutealphase mit den Serumkonzentrationen des Östradiols und Progesterons.

Für die dominanten Arteriae uterinae der beiden jüngeren Altersgruppen waren keine Hormonkorrelationen für die einzelnen Zyklusphasen nachweisbar. Allerdings traten in beiden Altersgruppen zeitliche Korrelationen zwischen den Maxima der Blutflussgeschwindigkeiten und den entsprechenden Hormonmaxima auf. Dies wurde durch eine graphische Gegenüberstellung verdeutlicht.

Für die 40-45jährigen Frauen waren bis auf einzelne Ausnahmen in der statistischen Auswertung keine signifikanten Korrelationen zwischen den Hormonkonzentrationen und den Blutflussgeschwindigkeiten nachweisbar. Bei fehlenden Maxima in den Kurvenverläufen der dominanten Arteria uterina konnten keine zeitlichen Korrelationen zu den Hormonmaxima erstellt werden. Die Hormonverläufe unterschieden sich nicht von denen der beiden jüngeren Altersgruppen. Allerdings traten möglicherweise die Hormonmaxima bezogen auf den Ovulationszeitpunkt geringfügig früher auf.

Es konnten durch Verwendung des quantitativen Messparameters v_{mean} (mittlere Blutflussgeschwindigkeit) Doppler-sonographisch signifikante und vergleichbare zyklische Veränderungen der Blutflüsse in den Altersgruppen der 20-25- und 30-35jährigen Frauen nachgewiesen werden, wohingegen dies mit den semiquantitativen Messparametern PI bzw. RI nicht möglich war.

5. Diskussion

5.1. Diskussion des Probandinnenkollektives

Die unterschiedlichen Verläufe von Blutflusskurven- bzw. -geschwindigkeiten während des Menstruationszyklus in den weiblichen Reproduktionsorganen wurden bisher altersspezifisch nicht untersucht.

Untersuchungen von Blutflussveränderungen in physiologischen Zyklen erfolgten hinsichtlich des Alters teilweise an recht heterogenen Probandinnenkollektiven [Steer 1994, Tinkanen 1994a/b, Tinkanen 1995]. Der Altersbereich erstreckt sich bei diesen Arbeiten bis zu der prämenopausalen Phase, ohne dass dies als Faktor bei den Ergebnissen mitberücksichtigt wurde. In einer Arbeit, in der die Durchblutung als Indikator der Fertilität untersucht wurde, zog man den Faktor des Alters im Anschluss der Untersuchung mit Hilfe einer Faktorenanalyse mit in Betracht. Dieser war bei der Durchblutung der Reproduktionsorgane nicht von Bedeutung [Tinkanen 1995].

Altersbedingte Veränderungen der Reproduktionsorgane beginnen schon im Alter von 30-31 Jahren mit Reduktion der Follikelreserve im Ovar [Te Velde 1998]. Ein Einfluss auf die Fertilität konnte mit einer ansteigenden Abortrate im Alter von 35 Jahren und einer signifikanten Veränderung im Alter von 40 Jahren festgestellt werden [Waburton 1986]. Für die 35-40- und >40jährigen Frauen zeichnete sich auch in den weltweiten IVF-Versuchen eine erhöhte Erfolgsrate ab, wobei das 40. Lebensjahr einen eindeutigen Cut-off-Punkt darstellte [Ezra 1993, Tan 1990, Schwartz 1982]. Ab dem 35. Lebensjahr wurde der Infertilität ursächlich unter anderem die Erhöhung der chromosomalen Abberation zugeschrieben [Richardson 1995, Seibel 1985].

Somit sind die Altersgruppen der 20-25jährigen und 30-35jährigen Frauen bei relativ uneingeschränkter Fertilität gut untereinander zu vergleichen und können der Gruppe der 40-45jährigen Frauen gegenübergestellt werden. Das Probandinnenkollektiv dieser Arbeit ist mit der Einteilung in verschiedene Altersklassen in Hinsicht auf die Frage eines Altereinflusses auf die Durchblutung der Reproduktionsorgane einzigartig.

Die Fallzahl war sehr begrenzt. Dafür wurde auf eine detaillierte Einzelbeobachtung während des gesamten Zyklus Wert gelegt. Dies entspricht den Studiendesigns anderer Untersuchungen mit Fragestellungen zum Blutflussverhalten während physiologischer Menstruationszyklen [Campbell 1993, Tan 1996, Bourne 1996], einem Thema der Grundlagenforschung. Häufige, zeitlich sehr eng aufeinander folgende Messungen lassen mit größerer Sicherheit spezifische Verläufe von Blutflussveränderungen in den einzelnen Zyklusphasen erkennen und interpretieren. Die eingeschränkte Aussagekraft hinsichtlich der Durchblutungssituation im Zyklus durch Einzelmessungen zeigt die Studie von Steer et al. 1994. Die Arbeitsgruppe untersuchte Unterschiede in der Durchblutung der Arteria uterina während der Lutealphase als einen möglichen

Faktor der Fertilität. Dazu wurde nur eine Einzelmessung in der späten Follikelphase und eine in der mittlutealen Phase durchgeführt. Es konnten so nur durch den Vergleich der absoluten Blutflussgeschwindigkeiten zu diesen Zeitpunkten Aussagen über Durchblutungsunterschiede getroffen werden. Dieser Vergleich war aufgrund der großen individuellen Schwankungsbreite der Blutflussgeschwindigkeiten innerhalb des Probandinnenkollektives nur eingeschränkt möglich und erschwerte entsprechende Interpretationen [Steer 1994].

Somit erschien in dieser Arbeit ein direkter statistischer Vergleich zwischen den Altersgruppen auf der Basis von absoluten Blutflussgeschwindigkeiten bei bekannter individuell großer Varianz und gegebener Gruppengröße nicht sinnvoll. Man beschränkte sich auf die statistische Berechnung der Veränderungen der Blutflussgeschwindigkeiten innerhalb der Kurvenverläufe der Altersgruppen. Unterschiedliche Ergebnisse zwischen den Gruppen wurden beschreibend dargestellt.

Die letztendliche Zusammensetzung und Größe der Gruppen wurde aufgrund multipler Einflussfaktoren auf den Blutfluss einerseits prospektiv durch eine Auswahl mehrerer Einschlusskriterien und andererseits retrospektiv auf der Basis bestimmter Ausschlusskriterien definiert.

Aufgrund der problemlosen Anwendbarkeit der Doppler-sonographischen Methode sind eine Reihe von Einflussfaktoren auf den Blutfluss im gynäkologischen Bereich untersucht worden. Hier sind gynäkologische Organerkrankungen im onkologischen Bereich [Kurjak 1991, Fleischer 1991], aber auch auf hormoneller Ebene die Hyperprolaktinämie und das polyzystische Ovar [Battaglia 2000, Paradisi 2001] zu erwähnen. Langjähriger Nikotinabusus bewirkt Zyklusunregelmäßigkeiten sowie eine Reduktion der uterinen Durchblutung [Kato 1999, Williams 1991]. Sowohl bei der arteriellen Hypertonie und der Adipositas konnte unabhängig voneinander eine deutlich reduzierte Endothelium-abhängige Vasodilatation auf Stickstoffmonoxid (NO) peripherer Gefäße gezeigt werden [Higashi 2001]. Deutlich reduzierte uterine und ovarielle Durchblutungen konnten direkt nachgewiesen werden [Battaglia 1996]. Diese Faktoren wurden bei der Auswahl der Probandinnen prospektiv ausgeschlossen.

Die retrospektive Auswahl physiologischer Zyklen in dieser Arbeit fand nach Durchführung der Untersuchungen statt. Hier wurden nicht nur die durch sonographische Diagnostik ermittelten pathologischen Zyklen, wie das LUF-Syndrom und der anovulatorische Zyklus ausgeschlossen, sondern auch pathologische Zyklen mit hormoneller Insuffizienz. Schon mehrfach wurde eine abgeschwächte Durchblutung während der mittlutealen Phase bei lutealinsuffizienten Zyklen beschrieben [Steer 1994, Tinkanen 1994a/b]. Das LUF-Syndrom wurde bis heute selten und nur an kleinen Kollektiven hinsichtlich seiner Durchblutungssituation betrachtet, zeigte aber in diesen Fällen eine abgeschwächte Durchblutung [Kupesic 1997b]. Die pathologischen Zyklen waren gleichmäßig in allen drei Altersgruppen dieser Untersuchung zu finden. Probandinnen mit diesen Zyklen sind aufgrund möglich abweichender Durchblutung nicht in die Auswertung eingegangen.

Vor Diskussion der Blutflussverläufe der Altersgruppen müssen zunächst die Einflussfaktoren auf die Blutflussgeschwindigkeit berücksichtigt werden, die auf heterogenen Gruppenstrukturen basieren. Zur Charakterisierung der Altersgruppen wurden eine Anzahl von physiologischen Körperdaten sowie sonographischen und hormonellen Zyklusdaten aufgenommen. Ein erhöhter Body-Mass-Index von >23.9 wird als ein Prädiktor für eine ovulatorische Dysfunktion ohne Nachweis einer somatischen Veränderungen am Ovar beschrieben [Rich-Edwards 1994]. In den hier ausgewählten Altersgruppen zeigten sich weder statistisch signifikante Unterschiede noch tendenzielle Differenzen in den Body-Mass-Indizes (BMI). Die sonographisch gemessenen Ovar- und Uterusgrößen, das Wachstum des Endometriums und des Corpus luteum sowie die gemessenen Blutdrücke wiesen ebenfalls keine Unterschiede im Gruppenvergleich auf.

Unterschiede traten einzig bei der Größe des Graafschens Follikels auf. Dieser war in der jüngsten Gruppe signifikant größer als der in den beiden älteren Altersgruppen. In einer systematischen Untersuchung von Aoki konnten keine Unterschiede in der mittleren Follikelanzahl sowie in der maximalen Größe des Follikels in den Altersgruppen von 25 und 48 Jahren gefunden werden [Aoki 1988], so dass der diskret größere Durchmesser des dominanten Follikels der 20-25jährigen Frauen dieser Arbeit eher als zufällig zu betrachten war. Die in dieser Arbeit gemessenen sonographischen Größen der Organe, auch der Follikelgröße der 20-25jährigen Frauen, entsprachen den Werten, die bei regelrecht ovulatorischen Menstruationszyklen festgestellt wurden [Bakos 1994].

Durchblutungsunterschiede in Abhängigkeit von der Follikelgröße sind in der gesichteten Literatur bis zum heutigen Zeitpunkt noch nicht direkt untersucht worden. Es wurde bislang indirekt ein Zusammenhang zwischen der Östrogen- und NO-Konzentration im Follikel und der Follikelgröße sowie zwischen den Blutflussgeschwindigkeiten und der NO-Konzentration festgestellt [Anteby 1996]. Eine Korrelation zwischen der Östrogenkonzentration und der Größe des dominanten Follikels deutete sich bei den Altersgruppen dieser Arbeit nicht an.

Der Einfluss der Hormone wird bis heute als einer der Hauptregulationsmechanismen der Durchblutung weiblicher Reproduktionsorgane angesehen. Die zyklischen Hormonkonzentrationen unterliegen einer hohen individuellen Streuung pro Menstruationszyklus innerhalb einer untersuchten Person sowie zwischen den Personen. Die intraindividuelle Variation der Hormonkonzentrationen pro Zyklus war in dieser Untersuchung nicht von Bedeutung, da individuell die Durchblutung direkt mit der in diesem Zyklus gemessenen Hormonkonzentration verglichen werden konnte. Aussagen zu Unterschieden der absoluten Hormonmaxima in dieser Arbeit zu treffen, waren dagegen bei gegebener Gruppengröße und relativ großer Überlappung der Streubereiche problematisch. In der bisherigen Literatur wird das 40. Lebensjahr als eindeutiger Cut-off-Punkt einer altersbedingten Veränderung der Hormone im Menstruationszyklus mit Erhöhung des FSHs und des Inhibins angegeben [Cramer 1994, Batista 1995, Muttukrishna 2000]. Leichte Erhöhungen können aber schon ab dem 35. Lebensjahr gefunden werden [Te Velde 1998]. Somit war in dieser Arbeit die Bewertung unterschiedlicher Hormonkonzentrationen als Ursache für die unterschiedliche Durchblutung in den Altersgruppen nicht möglich.

In der Gruppe der 40-45jährigen, prämenopausalen Frauen, hatten alle einen regelrechten Menstruationszyklus mit sonographischem Ovulations- und CL-Nachweis. Eine Hormonkonstellation mit signifikanter Erhöhung des FSHs war weder nachzuweisen noch deutete sie sich in dieser Arbeit an.

In der Gruppe der 40-45jährigen Frauen wurde in 3 Fällen ein früheres Auftreten des Östradiol- und LH-Maximums am Tag(-3) und (-2) registriert. Die übrigen Probandinnen zeigten ihre Hormonmaxima an Tag(-2) und (-1). Wegen des Messintervalls von 24 Stunden konnte ein LH-Peak an Tag(-1) 0-36 Stunden und an Tag(-2) 12-60 Stunden vor der Ovulation liegen. Nach den Veröffentlichungen der WHO findet die Ovulation physiologisch 3-36 (im Mittel 16,5) Stunden nach dem LH-Peak statt [WHO 1980], so dass bei den 3 Probandinnen eine „verspätete Ovulation“ in Bezug auf die Hormonmaxima bestanden haben könnte, aber aufgrund des Messintervalls nicht zwingend war.

Offen in der Diskussion der Vergleichbarkeit der einzelnen Altersgruppen bleiben die Einflussfaktoren der variierenden Tagesaktivitäten wochentags und am Wochenende sowie das individuell variierende mentale Stressniveau bei chronischer und akuter Belastung.

Während der Schwangerschaft konnte bei steigendem physikalischen und mentalen Stress eine deutliche Erhöhung der Kathecholamin-Konzentration im Blut festgestellt werden [Katz 1991], welche eine signifikante Blutflussabnahme der Arteria uterina bewirkte [Shnider 1979]. Eine Kausalität zwischen dem Stressniveau und einer entsprechenden peripheren vaskulären Reaktion, z.B. der Arteria uterina, ist auch in nicht-schwangeren Verhältnissen anzunehmen.

Regelmäßige sportliche Aktivität induziert im Gefäßsystem eine chronische strukturelle Adaptation der Gefäßwand sowie eine Genexpression von Endothelin, Wachstumsfaktoren und EDRF (endothelial derived relaxing factor) [Huonker 1996], welche auch indirekt einen Einfluss auf den Blutfluss der Gefäße in den Reproduktionsorganen haben wird und somit beeinflussend auf die Ergebnisse gewirkt haben könnte.

Trotz dieses relativ homogenen Probandinnenkollektives bezüglich der ausgeschlossenen Einflussfaktoren sind die Ergebnisse bei der geringen Anzahl der Probandinnen nur eingeschränkt auf die Allgemeinheit übertragbar.

5.2. Diskussion der Methode

5.2.1. Genauigkeit Doppler-sonographischer Messungen

Die nicht-invasive transvaginale PW-Doppler-Sonographie stellt die Methode der Wahl zur Messung von Blutflussgeschwindigkeiten in Gefäßen der weiblichen Reproduktionsorgane dar. Sie gibt die Möglichkeit, kleinste Geschwindigkeitsbereiche und deren Veränderungen wahrzunehmen.

Die Genauigkeit Doppler-sonographischer Messungen ließ sich zum einen durch In-vitro Modell-Versuche, bei denen die tatsächliche Blutflussgeschwindigkeit bekannt war, und zum anderen durch In-vivo-Versuche, bei denen die Blutflussgeschwindigkeit parallel mit invasiven Messtechniken gemessen wurde, ermitteln.

In In-vitro-Untersuchungen, in denen Plastikröhrchen als Gefäßmodelle dienten, zeigten neuere Doppler-Sonographiegeräte bei Geschwindigkeiten von nur 2-3 cm/s eine immer akkuratere Messqualität mit Korrelationskoeffizienten annähernd an 1 [von Bibra 1990]. Weskott et al. konnten im In-vitro-Modell-Versuch mit Silikon-Röhrchen sogar Geschwindigkeiten von 0,04-0,06 cm/s bei einem Gefäßdurchmesser von 3,0 mm valide erfassen. Bei Gefäßdurchmessern von 0,4 mm war dies nicht mehr möglich [Weskott 1997]. Mit Hilfe eines künstlich pulsatilen Kreislaufes mit Blutperfusion im Wasserbad, konnte eine sehr gute Genauigkeit bis zu einer Eindringtiefe von 7 und 12 cm mit einem Korrelationskoeffizienten von $r = 0,99$ festgestellt werden [Kaesemann 1986].

Im In-vivo-Versuch wurde mit Hilfe der EMF (elektromagnetische Flussmessung), bei welcher eine EMF-Manschette direkt um die Arterie lag, der absolute Blutfluss präzise gemessen [Avasthi 1984]. Bei gepulsten Doppler-Blutflussmessungen der Arteria renalis des Hundes ergaben sich Korrelationen zu den standardisierten elektromagnetischen Flussmessungen von $r=0,79-0,93$. Ähnlich hohe Korrelationen von $r=0,90-0,99$ fand man unter Laborbedingungen bei chronisch instrumentierten narkotisierten schwangeren Tieren [Völker 1990, Veille 1989, Matre 1988].

Insgesamt ist die Doppler-Sonographie heute mit ihrem hohen technischen Standard der farbcodierten Duplex-Sonographie eine durchaus valide Technik zur Messung der Blutflussveränderungen in den Gefäßen der weiblichen Beckenorgane.

Für die mittleren Geschwindigkeiten der uterinen Gefäße, die in dieser Arbeit zwischen 6-38 cm/s lagen und die in einer Messtiefe von 1,1–2,0 cm zur Darstellung kamen, war nach aktuellem Stand der Technik und optimaler Nutzung der technischen Einstellgrößen eine ausreichende Validität, auch des quantitativen Messparameters v_{mean} , gegeben.

Diese Annahme wird durch die Messungen vergleichbar untersuchter Gefäße und Orte aus den Studien von Hünecke [Hünecke 1990] und Schmitt [Schmitt 1991] unterstützt, in denen unter weniger günstigen Bedingungen an nicht narkotisierten, unruhigen Schafen und bei Hyperaktivität der Feten, für die Arteriae uterinae valide mittlere Blutflussgeschwindigkeiten, gemessen werden konnten.

Für die extra- und intraovariellen Gefäße werden die akkurate Darstellung im Color-Modus und die Messung von Blutflussänderungen in der Literatur problematischer diskutiert [Goswamy 1993]. Dies deutete sich auch in dieser Arbeit durch die reduzierte Anzahl optimal erhaltener Spektralkurven pro MZP in den extra- und intraovariellen Gefäßen im Vergleich zu den uterinen Gefäßen an.

Durch den kurvenreichen Verlauf der Arteria ovarica kam es zu einer Vielzahl kurzstreckiger Gefäßdarstellungen im Color-Modus. Ähnlich kurzstreckige Gefäßdarstellungen fanden sich bei der Darstellung der Gefäße des Follikels/CLs. Mit Hilfe der farbcodierten Power-Mode-Darstellung konnte allerdings ein vollständigerer Verlauf dieser Gefäße sichtbar gemacht werden. Mit diesem Einstellungsmodus können Gefäße mit Geschwindigkeiten unter 1 cm/s, also auch Kapillargefäße, weitgehend unabhängig vom einfallenden Winkel, valide dargestellt und so die Blutflussgeschwindigkeit nach entsprechender Anlotung des Ultraschalls exakter gemessen werden [Weskott 1995, Rubin 1994].

Ein Auffinden desselben Messortes war somit trotz stärkerer Darmturbulenzen nur in Ausnahmesituationen nicht möglich. Die optimale Spektralkurvenerstellung gestaltete sich schwieriger. Bei den intra- und extraovariellen Gefäßen mit mittleren Blutflussgeschwindigkeiten zwischen ungefähr 2 und 18 cm/s und einer Tiefeneinstellung von 2,3-3,3 cm war der in-vivo zumessende Grenzbereich einer validen Gefäßdarstellung und Blutflussmessung [Avasthi 1984] allerdings noch nicht erreicht.

Aufgrund der punktuellen Gefäßanschnitte musste die Doppler-sonographische Messung ohne eine Winkelkorrektur erfolgen und es war ein steiler Messwinkel von annähernd 0° notwendig, um nicht einen zu großen relativen Fehler zu erzeugen [Campbell 1993]. Die optimale Einstellung mit ausreichender Validität ist beim Erhalten von dichte-intensiven und scharf abgrenzbaren Spektralkurven gegeben [Bourne 1991/96].

Folge dieser nicht immer optimalen Anlotung war in dieser Arbeit die geringere Anzahl an optimal erstellten Spektralkurven der extra- und intraovariellen Gefäße. Es konnten nur 3-4 Einzelmessungen pro MZP in den intra- und extraovariellen Gefäßen im Gegensatz zu 5 Einzelmessungen pro MZP in den Arteriae uterinae erstellt werden. Bei den ausgewählten Spektralkurven war aber dann von einer ausreichenden Validität auszugehen. Somit war trotz untersucherbedingter Abhängigkeit die valide Anwendung des quantitativen Messparameters v_{mean} bei der Messung ovarieller Gefäße gegeben.

5.2.2. Reproduzierbarkeit Doppler-sonographischer Messungen

5.2.2.1. Uterine und ovarielle Blutflussmessungen

In den letzten Jahren ist mit Einführung des Farbdopplers und der Power-Mode-Darstellung in die Sonographie die Möglichkeit zur Identifikation kleinster Blutflusstömungen und ihrer Veränderungen gegeben. Da es sich bei den Veränderungen um minimale Unterschiede handelt, kommt der Reproduzierbarkeit dieser Methode eine immer größere Bedeutung zu.

Im Rahmen dieser Arbeit, in der der Veränderung des Blutflusses bzw. der Blutflussgeschwindigkeiten eine zentrale Bedeutung zukommt, muss in der Diskussion vorrangig auf die Reproduzierbarkeit der Messungen eingegangen werden.

Das größte Problem der Reproduzierbarkeit der durchgeführten Blutflussgeschwindigkeitsmessungen stellt bis heute der Einfluss der Intra-/Interobserver-Variabilität dar. Die Variabilität durch den Untersucher ist zumeist von der Erfahrung und der Kenntnis des Untersuchers hinsichtlich der Einstellung der Messorte sowie der gegenseitigen Abhängigkeiten technischer Einstellgrößen bei der Geschwindigkeitsmessung abhängig.

Transabdominelle Blutflussmessungen in ovariellen und uterinen Gefäßen nicht-schwangerer Frauen zeigten keine akzeptable Reproduzierbarkeit zeitlich unabhängiger Messungen [Farquhar 1989]. Trotz guter Erfahrung des Untersuchers lagen Messfehler in Form des Variationskoeffizienten (CV) bei 32% bei den uterinen Blutflussmessungen und 37% bei den ovariellen Messungen nachgewiesen.

Später durchgeführte Studien mit der transvaginalen Farbdoppler-Methode zeigten bei gleichen Gefäßorten dagegen eine akzeptable bis gute Reproduzierbarkeit mit CVs im Bereich von 4-12% [Merce 1992, Kurjak 1991, Collins 1991b, Bourne 1991, Steer 1992, Weiner 1993]. Als Richtwert wurde ein CV unter 15% als akzeptabel erachtet [Sladkevicius 1994]. Der CV, ausgedrückt als prozentualer Wert, beschreibt das Verhältnis der Standardabweichungen von Messwiederholungen zum Mittelwert aller Messwerte. Die Problematik dieser Studien ist die alleinige Beurteilung der Reproduzierbarkeit ihrer Messungen mittels der CVs. Die Abschätzung eines Messfehlers mittels des CVs ist nicht verlässlich, wenn die Größe des Messfehlers nicht von der Größe der Messwerte abhängt [Scherjon 1993]. Geringe Messwerte produzieren trotz geringer Messfehler große CVs [Bland 1987]. Des weiteren wurde in den Veröffentlichungen dieser Studien nicht deutlich, welche Art von Messwiederholungen für die Beurteilung der Reproduzierbarkeit herangezogen wurden, so dass eine Vergleichbarkeit auch deshalb problematisch ist.

Eine zuverlässigere Beurteilung der Reproduzierbarkeit wurde erst später durch breitangelegte Studien zur Methode transvaginaler doppler-sonographischer Messungen möglich [Teckay 1996, Sladkevicius 1995]. Die Autoren untersuchten Intra-/Interobserver-Reproduzierbarkeit von Messwiederholungen ovarieller und uteriner Blutflusstömungen bei Frauen während physiologischer Menstruationszyklen mittels semiquantitativer und quantitativer Messparameter. Die Reproduzierbarkeit wurde einerseits durch CV und andererseits durch den Intraclass-

Korrelationskoeffizienten (Intraclass-CC) klassifiziert, so dass ein Vergleich und eine Interpretation bezüglich der hier vorliegenden Ergebnisse an diesen beiden Studien möglich ist.

Der Intraclass-CC gibt eine zusätzliche Information zur Fähigkeit der Meßmethode zwischen Subjekten zu unterscheiden, indem er den Anteil der Varianz zwischen den Subjekten ins Verhältnis setzt zur Gesamtvarianz (Summe aus dem Anteil der Varianz innerhalb des Subjektes und der Varianz zwischen den Subjekten). Als akzeptablen Richtwert für eine verlässliche Aussage zur Unterscheidungsfähigkeit ovarieller und uteriner Blutflussveränderungen wurde ein Intraclass-CC $\geq 0,75$ festgelegt [Burdock 1963, Sladkevicius 1994]. Diese Intraclass-CC-Richtwerte zur Beurteilung der Reproduzierbarkeit einer Meßmethode sind allerdings bei einer geringen Varianz innerhalb der zu untersuchenden Subjekte problematisch, da in diesem Fall durch einen niedrigen Intraclass-CC eine gute Reproduzierbarkeit der Meßmethode nicht erkannt wird. Präzise Vergleiche zwischen unterschiedlichen Studien sind somit auch wie beim CV nur eingeschränkt möglich.

Die beiden oben erwähnten Studiengruppen [Teckay 1996, Sladkevicius 1995] untersuchten die Intra-/Interobserver-Variabilität für die Messwiederholungen der Spektralkurven innerhalb derselben Spektralkurvensequenz („Beat to beat“), zwischen unterschiedlichen Spektralkurvensequenzen („Inter-frame“) und zu unterschiedlichen Zeitpunkten („Time-variability“).

Für die „Beat to-beat“- sowie „Inter-frame“-Messwiederholung konnte sowohl für die semiquantitativen Messparameter PI als auch den quantitativen Messparameter v_{mean} in den ovariellen und uterinen Gefäßen eine gute Reproduzierbarkeit (PI: Intraclass-CC 0,82-0,99, CV 6-15%; v_{mean} : Intraclass-CC 0,92-0,99; CV 2-16%) nachgewiesen werden [Tekay 1996]. In den vorliegenden Untersuchungen waren die Ergebnisse der „Inter-frame-Messwiederholungen“ pro MZP, vergleichbar gut. Für die gemessenen Blutflussgeschwindigkeiten v_{mean} aller Gefäße lagen die CVs bei 4,3–5,7% und die Intraclass-CCs bei 0,90-0,98. Die Messfehlervarianz bzw. Intraobserver-Variabilität war sowohl für die uterinen als auch für die ovariellen Messergebnisse gering.

Allerdings beinhaltet in dieser Arbeit die Reproduzierbarkeit von Messwiederholungen pro MZP die Güte zur Unterscheidung physiologischer Blutflussveränderungen innerhalb des menstruellen Zyklus und nicht zur Unterscheidung zwischen Individuen wie in den Arbeiten von Teckay und Sladkevicius. Es konnte somit von einer ausreichenden Reproduzierbarkeit zur Unterscheidung von Blutflussänderungen zwischen den einzelnen Messzeitpunkten im Zyklus ausgegangen werden. Ursache für diese guten Ergebnisse war zum einen eine reale geringe Variabilität zwischen den Messwiederholungen und zum anderen eine ausreichend große Differenz bzw. Veränderung der Blutflussgeschwindigkeiten zwischen den MZPen im Zyklus.

Die Interpretation der Ergebnisse der Intraobserver-Variabilität bei Messwiederholungen zu unterschiedlichen Zeitpunkten („Time-Variability“) war nicht möglich, da sie folgende Problematik beinhaltet.

Die „Gesamt-Messvarianz“ zwischen Messwiederholungen setzt sich aus den Komponenten der realen physiologischen Änderung der Blutflussgeschwindigkeit, der unterschiedlichen Untersuchungsbedingungen sowie der untersucherabhängigen Variabilität durch Inkonsistenz in der Erstellung und Analyse der Spektralkurven zusammen. Die ersten beiden Komponenten

haben bei Messungen zu unterschiedlichen Zeitpunkten („Time-Variability“) einen erheblichen Einfluss, wohingegen sie bei „Beat to beat“- und „Inter-frame“-Messwiederholungen eine untergeordnete Rolle spielen und somit die gesamte Messvarianz hauptsächlich der Intraobserver-Variabilität zuzuschreiben ist. Da eine Analyse der einzelnen Komponenten bei nicht-invasiver Meßmethode nicht möglich ist, ist eine Aussage über den Intraobserver-Anteil an den realen Veränderungen Blutflussgeschwindigkeiten zwischen den MZPen in dieser Arbeit, die den „Time-Variability“-Messwiederholungen entsprechen, nicht zu treffen.

Eine Abschätzung der akzeptablen Reproduzierbarkeit der MZP innerhalb einer Messreihe im Zyklus können die Ergebnisse aus den Studien zu dem Thema der „Time-Variability“ von Messwiederholungen geben, in denen mit einem relativ kurzen Zeitintervall gearbeitet wurde. Die Intraobserver-Reproduzierbarkeit der „Time-Variability“-Messwiederholungen war bei Blutflussmessung der Arteriae uterinae sowohl mittels v_{mean} [Intraclass-CC 0,88-0,99; CV 2-13%] als auch mittels PI [Intra-CC 0,92-0,99; CV 2-16%] ausreichend reproduzierbar [Teckay 1996]. Die Reproduzierbarkeit für die ovariellen v_{mean} -Blutflussmessungen wurde bei einem Nachweis schlechterer Koeffizienten [Intraclass-CC 0,62-0,97; CV 2-20%] als nicht ausreichend angesehen [Tekay 1996, Sladkevicius 1995]. Dies führte man zum einen auf die generelle Messproblematik bei unübersichtlicher Situation mit einer Vielzahl an Gefäßen im Hilusbereich und zum anderen in der zweiten Studie von Sladkevicius et al. auch auf die geringe methodische Aussagekraft bei einer extrem geringen Varianz im Probandinnenkollektiv zurück. Der möglicherweise nicht unbedeutende Anteil der realen physiologischen Änderung der Blutflussgeschwindigkeit konnte auch hier nicht berücksichtigt werden. Das bedeutet, die Intraobserver-Variabilität bei einem errechneten Intraclass-CC von 0,62-0,68 und einem CV von 14-20% der Studie von Sladkevicius wäre deutlich zu hoch kalkuliert worden.

Die Autoren postulierten selbst, dass von einer akzeptablen Intraobserver-Reproduzierbarkeit auch sehr kleiner v_{mean} -Blutflussveränderungen in intra- und extraovariellen Gefäßen auszugehen wäre, wenn folgende Bedingungen erfüllt seien:

- häufige Durchführung der Messungen durch einen Untersucher mit entsprechender Kenntnis des Messgebietes
- möglichst geringe Variabilität der Untersuchungsbedingungen und Abläufe
- möglichst konstante Einstellung der technischen Einflussgrößen bei Erstellung und Analyse der Spektralkurven

Da in dieser Arbeit an einem Messort 10-12 Wiederholungsmessungen von derselben Untersucherin durchgeführt wurden, ist von einer akzeptablen Reproduktion auch der quantitativen ovariellen Blutflussmessungen auszugehen. Dies galt nicht für die Untersuchungen mit nur einer Wiederholungsmessung pro Messort unter zusätzlichem Zeitdruck in der Studie von Tekay [Tekay 1996].

5.2.2.2. Wertigkeit von Pulsatility-/Resistance-Index und v_{mean}

In den Untersuchungen der perioovulatorischen und mittlutealen Blutflussänderungen dieser Arbeit traten in der Gegenüberstellung des semiquantitativen Messparameters PI und des quantitativen Parameters v_{mean} widersprüchliche Ergebnisse auf. In vielen Fällen, in denen eine signifikante v_{mean} -Veränderung nachgewiesen werden konnte, war dies für die PI-Veränderung nicht möglich. Es zeigte sich sogar, dass bei einer Zunahme der mittleren Blutflussgeschwindigkeit v_{mean} eine Zunahme des PIs auftrat.

Die Wertigkeit der, in der klinischen Routine und auch bis heute häufig in experimentellen gynäkologischen Studien benutzten, semiquantitativen Indices (RI) und (PI) zur Beurteilung Doppler-sonographisch ermittelter Änderungen des geflossenen Blutvolumens (Q/t) im Zyklus wird in der Literatur immer wieder kontrovers diskutiert. Die semiquantitativen Parameter berücksichtigen in der Spektralkurvenanalyse die maximale Geschwindigkeit in der Systole und die maximale Geschwindigkeit in der Enddiastole, die Kurvenform bleibt dabei allerdings unberücksichtigt [Sohn 1995]. Sie stellen aber in der klinischen Routine durch ihre weitgehende Unabhängigkeit vom Untersucher sowie der technischen Einstellungsparameter bis heute die besten Werkzeuge zur objektiven Beurteilung des geflossenen Blutflusses dar. Allerdings ist festzuhalten, dass vor allem RI als Widerstands-Index nur die Änderung des Gefäßwiderstandes und nicht die Änderung des Blutflusses ausdrückt. Die mittlere Blutflussgeschwindigkeit v_{mean} dagegen, ist als direkt proportionaler Parameter zum geflossenen Blutflussvolumen Q/t (vergl. Formel 2a, S.8) per se besser geeignet. Dieser Parameter beinhaltet bei den Doppler-sonographischen Bestimmungen aufgrund seiner stärkeren Abhängigkeit von den technischen Einstellgrößen, wie Winkel, Doppler-Fenster usw. größere Fehlermöglichkeiten.

In wissenschaftlichen Studien werden Doppler-sonographische Blutflussveränderungen üblicherweise auf der Basis des semiquantitativen Messparameters PI bzw. RI ermittelt und in Veröffentlichungen von Studienergebnissen als umgekehrt proportionaler Parameter zur Blutflussgeschwindigkeit interpretiert und ein veränderter PI einem entsprechend veränderten Blutfluss gleichgesetzt [Albrand 1994, Kupesic 1997a/c].

In Studien zur Untersuchung der Validität und Reproduzierbarkeit von Doppler-sonographischen Blutflussänderungen und ihrer Messparameter wurde im Tierversuch der Frage der Wertigkeit der semiquantitativen Parameter PI bzw. RI und v_{mean} nachgegangen [Hünecke 1990, Schmitt 1991].

In diesen Untersuchungen wurden Doppler-sonographische Blutflussmessungen der Arteria uterina und Aorta descendens von Schafen und ihrer Feten durchgeführt. Dabei verglich man die Doppler-sonographische Messungen mit Messergebnissen durch eingepflanzte elektromagnetische Flussmesser. Akute Blutflussveränderungen wurden mittels medikamentöser Manipulation erzeugt. Die Indices PI und RI zeigten in mehrfachen Kontrollversuchen erst bei einer > 50%igen Reduktion des Ausgangsblutflusses eine signifikante Änderung. Eine mäßige akute Flussreduktion mit entsprechenden Widerstandsänderungen konnte durch die gegebenen Parameter nicht wiedergespiegelt werden [Schmitt 1991, Nimrod 1989]. Auch Hünecke [Hünecke

1990] konnte im In-vivo-Tierversuch nachweisen, dass der Pulsatilitäts- (PI) und Widerstands-Index (RI) nicht linear mit der Volumenflussrate, die ebenfalls elektromagnetisch gemessen wurde, anstieg und erst bei großen Blutflussveränderungen eine signifikante PI- bzw. RI-Veränderung auftrat. Bei zusätzlicher Doppler-sonographischer v_{mean} -Bestimmung konnten für diesen Parameter jedoch annähernd vergleichbare bzw. proportionale Werte für die Änderung des Blutflussvolumens $\Delta Q/t$ und der mittleren Blutflussgeschwindigkeit Δv_{mean} gefunden werden. Ursächlich hierfür ist bei entsprechender Einstellung konstanter und optimaler technischer Einstellgrößen am ehesten die direkte Proportionalität der mittleren Blutflussgeschwindigkeit zum geflossenen Blutflussvolumen.

Andere Arbeitsgruppen versuchten mittels Korrelationen zwischen klinischen Zustandsbildern humaner Feten und verschiedener Dopplerindizes in der A. umbilicalis, A. cerebri und Aorta fetalis indirekt Aussagen über die Wertigkeit bestimmter Indizes treffen zu können [Harms 1990]. Auch hier zeigte sich, dass nur extreme Änderungen des Flussmessbereiches auf $> 50\%$ signifikante Änderungen der Index-Werte PI und RI hervorriefen. Erst nach theoretischer Aufarbeitung des Datenmaterials und die Anwendung weiterer Indizes, unter anderem v_{mean} , ermöglichten eine adäquate Zuordnung in ein Kollektiv eines entsprechenden klinischen Zustandes [Kurz 1992]. Es wurden weitere Kenngrößen der Hüllkurve zur Lieferung möglichst unabhängiger zusätzlicher Informationen sowie die Ausarbeitung eines mathematischen Modells zur präziseren Information und Beschreibung von Blutflussvolumenänderungen gefordert.

Der Versuch und Ansatz zur Entwicklung einer weiteren Kenngröße zur Beschreibung der Spektralkurvenänderung mit zusätzlicher Information zu physiologischen Blutflussveränderungen wird im Anhang dieser Arbeit vorgestellt (s. Anhang S.XVI). Es wurden Einzelparameter für die Veränderung der mittleren Blutflussgeschwindigkeit (Δv_{mean} (gesamt)) gebildet, die den Einfluss der Länge des Herzzyklus ($\Delta(T)$), der Änderung des systolischen ($\Delta(S)$) und des diastolischen Kurvenanteils ($\Delta(D)$) auf das gesamte Δv_{mean} berücksichtigen. Des weiteren wurde exemplarisch das Verhältnis ($\sigma = \Delta(S)/\Delta(S) + \Delta(D)$) dieser Einzelparameter betrachtet, um mögliche Regelmäßigkeiten in den Spektralkurvenveränderungen zu bestimmten Zeitpunkten im Zyklus zu erkennen.

Es handelte sich bei der Errechnung der Teilparameter $\Delta(S)$, $\Delta(D)$ und $\Delta(T)$ um einen idealisierten Spektralkurventyp der Arteria uterina. Denn nur dieser konnte mit den zur Verfügung stehenden Kenngrößen der Hüllkurve beschrieben werden. Spezifische Einflüsse der neuen Parameter zu bestimmten Zeitpunkten innerhalb einer Messreihe im Menstruationszyklus oder zwischen den Altersgruppen konnten nachfolgenden separaten, in dieser Arbeit nicht dargestellten Berechnungen, nicht gefunden werden. Mit zusätzlichen Untersuchungen sowie der Aufnahme weiterer Messpunkte in der Hüllkurve wären Errechnungen der Teilparameter $\Delta(S)$, $\Delta(D)$ und $\Delta(T)$ jeglicher Spektralkurvenveränderungen möglich. Es wären Aussagen zu möglichen spezifischen Veränderungen der Spektralkurven und Veränderungen im Alter denkbar, die einen weiteren Baustein in der Erforschung zyklischer Durchblutungsphysiologie der Reproduktionsorgane darstellen könnten.

Anhand dieser Teilparameter konnte zusätzlich der Zusammenhang zwischen Δv_{mean} und ΔPI bei differierender Veränderung der Spektralkurvenform mit einer exemplarischen konstanten Blutflussgeschwindigkeitsänderung Δv_{mean} aufgezeigt werden. Das Postulat war, dass eine Änderung des Blutflusses im Extremfall nur durch Änderung der Spektralkurve im systolischen bzw. diastolischen Bereich erfolgt. Wenn in diesem Denkmodell die Veränderung der Spektralkurve zu einem überwiegenden Teil im systolischen Bereich liegt, verändert sich ΔPI bei einer Blutflusszunahme nicht gegensinnig, sondern gleichsinnig zu Δv_{mean} . In dieser Arbeit wurde dieses Phänomen mehrfach sowohl zu periovulatorischen als auch mittlutealen Zeitpunkten gefunden. Das bedeutet bei überwiegend „systolischer Blutflussveränderung“ kann eine Abnahme von PI nicht, wie in der Literatur häufig geschehen, per se als eine Blutflusszunahme interpretiert werden.

ΔPI zur Beschreibung der Blutflussvolumenänderung ist im Gegensatz zu Δv_{mean} keine Absolutgröße, sondern von dem Verhältnis der Änderung des systolischen zum diastolischen Spektralkurvenanteils abhängig und somit von der geänderten Form der Spektralkurve. ΔPI bzw. ΔRI sind somit nicht zur Blutflussmengenveränderung proportional. ΔPI bzw. ΔRI würde mit einer Blutflussvolumenänderung nur linear korrelieren, wenn das Verhältnis der systolischen zur diastolischen Spektralkurvenänderung für alle Blutflussveränderungen konstant wäre. Die große Variabilität dieses Verhältnisses, die sich in den exemplarisch aufgeführten Messreihen zweier Probandinnen zeigte (s. Abbildung V/VI, Anhang S.XXIII), macht diese Annahme nicht wahrscheinlich.

In der Studie von Moran et al. [Moran 2000] konnte mit Untersuchung der kardiovaskulären Funktion während des Menstruationszyklus eine signifikante Erhöhung des systolischen Blutdruckes in der ovulatorischen Phase gegenüber der follikulären und lutealen Phase festgestellt werden, während der diastolische Blutdruck im Zyklus keine Änderung zeigte. Dieses Ergebnis würde die Hypothese eines variierenden Verhältnisses der systolischen und diastolischen Änderung der Teilparameter an der gesamten Blutflussveränderung unterstützen und den Messparameter PI bzw. RI in seiner Aussagekraft vor allem zum Zeitpunkt der Ovulation schwächen. Diese nachgewiesene fehlende Proportionalität von PI mit der Blutflussänderung wäre durchaus in Kausalität mit dem Fehlen der zu erwarteten signifikanten Ergebnisse der PI-Kurven vieler anderer Untersuchungen zu sehen [Albrand 1994, Kupesic 1997a/b]. Diese Arbeiten konnten nur teilweise ihre aufgestellten Hypothesen an den ermittelten PI-Blutflussverläufen bestätigen. Vor diesem Hintergrund sind auch die differenten Ergebnisse dieser und anderer Arbeiten zu erklären, die mit dem Messparameter v_{mean} signifikante Ergebnisse gefunden haben, welche mit entsprechendem Parameter PI nicht bestätigt werden konnten [Tan 1996, eigene Arbeit].

Zusammenfassend lassen sowohl die Ergebnisse der angeführten experimentellen Studien von Hünecke, Schmitt und Harms sowie die theoretischen Überlegungen zur Blutflussänderung dieser Arbeit (s. Anhang S.XVI) auf eine nicht ausreichende Wertigkeit der semiquantitativen Messparameter PI bzw. RI beim Nachweis akuter Blutflussänderungen schließen. Diese stellen somit keine geeigneten Parameter zur Beantwortung zyklischer Blutflussveränderungen in dieser Arbeit dar.

Grundlage für die Diskussion der zyklischer Blutflussveränderungen dieser Arbeit waren dementsprechend die Ergebnisse der v_{mean} -Kurven. Der Messparameter v_{mean} ist zwar durch seine direkte Proportionalität zum Blutflussvolumen bei Blutflussänderungen valider als PI, aber als quantitativer Messparameter nachteilig hinsichtlich auftretender Messfehler. Mögliche Einflussfaktoren auf die Reproduzierbarkeit der hier vorgestellten Ergebnisse werden in den folgenden Abschnitten diskutiert.

5.2.2.3. Einflussfaktoren auf die Reproduzierbarkeit

Einstellungsparameter

Die Einflussnahme der geräteseitigen Einstellungsparameter auf die Genauigkeit und Reproduzierbarkeit der ermittelten Blutflusswerte ist vor allem bei der Benutzung des quantitativen Parameters v_{mean} von großer Bedeutung. Eine ausführliche theoretische Auseinandersetzung über den Einfluss der Einstellung dieser Geräteparameter und ihrer gegenseitigen Limitation fand zu Beginn im Theorieteil (s.S.8-11) statt. Bei den semiquantitativen relativen Messparametern PI und RI sind eventuelle Abweichungen der Einstellparameter unerheblich, da sich die Minima, Maxima und Means in gleichem Verhältnis verändern und so keinen Einfluss auf das Messergebnis haben. Dies ist ein Hauptargument für die Wahl dieser Parameter in der klinischen Routine. Es handelt sich aber um Beschreibungen von Gefäßwiderständen und nicht Blutflussänderungen. Unter experimentellen Bedingungen sowie keinem Wechsel des Untersuchers kann eine genau reproduzierbare Einstellung der Geräteparameter eingehalten werden; somit ist, wie im vorherigen Kapitel diskutiert, der quantitative Messparameter v_{mean} aussagekräftiger.

Die zu Beginn einer Untersuchungsreihe festgelegten technischen Einstellungsparameter für jeden der fünf Messorte wurden innerhalb einer Untersuchungsreihe konstant gehalten, um negative Einflussnahmen auszuschließen und standardisierte Untersuchungsbedingungen zu gewährleisten.

Ausnahmen stellten extreme Blutflusszunahmen mit Erhöhung der PFR dar. Eine Einflussnahme der PRF-Änderung scheint vernachlässigbar zu sein. Eine Abweichung von unter 3% für alle Messwerte konnten in einer In-vitro-Studie am Modell von Schaffer und seiner Arbeitsgruppe gefunden werden [Schaffer 1989].

Das Doppler-Fenster wurde stets gefäßdeckend ausgerichtet und zusätzlich im Vergrößerungsmodus zur genaueren Beurteilung kontrolliert. Es war im Durchschnitt zum Zeitpunkt der Ovulation bei den Arteriae uterinae und in der lutealen Phase in den intra- und extraovariellen Gefäßen geringfügig breiter einzustellen.

Die Winkleinstellung in den Arteriae uterinae wurde fast stets unter 60° gehalten, da die Abweichung zwischen vorgegebenen realen und gemessenen Blutflussgeschwindigkeiten bei Winkeln um 70° zu stark werden und man keine quantitativ auswertbaren Ergebnisse erhält [Stolz 1989]. Dies gilt vorwiegend für v_{mean} , aber auch für den semiquantitativen PI, zu dessen Errechnung v_{mean} mitberücksichtigt wird. In den Messungen dieser Arbeit lag die Winkleinstel-

lung zwischen 30-61% bei den uterinen Gefäßen und annähernd an 0° bei den intra- und extra-ovariellen Gefäßen.

Auffindungsrate der Gefäße

Die Darstellbarkeit der relativ kleinen Beckenarterien ist in einem nicht unerheblichem Maße von den Untersuchungsbedingungen, der Auflösung des verwendeten Ultraschallgerätes und von der Untersuchungstechnik mit Einstellung der Geräteparameter abhängig.

Mit Hilfe der transvaginalen Farbdoppler-Methode konnte schon vor 10 Jahren generell über eine gute Identifikation von Gefäßen und eine optimale Platzierung des Dopplerfensters berichtet werden [Fleischer 1991, Steer 1990]. In Studien zur Frage der Reduzierbarkeit ovarieller und uteriner Arterien ließ sich eine 100%iger Auffindungsrate aller Gefäße feststellen [Teckay 1996]. Andere dagegen konnten unter einem Zeitdruck die ovariellen Gefäße in nur 90% und die Gefäße des Follikels/CLs in nur 81% darstellen [Sladkevicius 1995].

Die Vielzahl punktueller Farbsignale, zurückzuführen auf den verzweigten und kurvenreichen Verlauf der Arteria ovarica sowie den die Arterie umgebenden Venenplexus, erschwerte zu Beginn einer Messreihe teilweise das Wiederfinden und die Reproduktion des Messortes. Durch Einstellung der geeigneten PRF konnten die Farbsignale des Venenplexus weitestgehend eliminiert werden.

Mit Hilfe der farbcodierten Power-Mode-Darstellung konnte der Verlauf der Gefäße deutlicher sichtbar und erkennbar gemacht werden, so dass eine fehlende Reproduktion des Messortes nur in Ausnahmesituationen extrem schlechter Untersuchungsbedingungen durch Darmgasturbulenzen gegeben war. Dementsprechend lag in dieser Arbeit die Auffindungsrate der Arteriae uterinae bei 99,7%, die der Arteriae ovaricae bei 99,2% und die des Follikel-/CL-Gefäßes von 96,6%. Die geringere Anzahl an optimal auszuwertenden Spektralkurven pro MZP bei den ovariellen Gefäßen war der Problematik der zu reproduzierenden Blutflussmessungen dieser Gefäße zuzuschreiben. Diese reduzierte Auswahl mit durchschnittlich 3-4, dafür aber optimaler Spektralkurven pro MZP ist durchaus ausreichend zur Bildung eines aussagekräftigen Mittelwertes [Steer 1990, Thaler 1990b].

Einfluss unterschiedlicher Gerätebenutzung

Da aufgrund eines Ortswechsel die Durchführung der vorliegenden Messungen an zwei Probandinnen mit einem anderen Gerät durchgeführt werden mussten, stellt sich die Frage möglicher Beeinflussungen auf die Ergebnisse. Die Ultraschallgeräte des Typs ATL HDI 3000 und des Typs Acuson 128 PX entsprachen bei ATL und Acuson vergleichbaren hochqualitativen Standards der Farbdoppler-Sonographie. Beide Probandinnen waren Frauen aus der Altersgruppe der 20-25jährigen Frauen. Sie zeigten einen Blutflussverlauf während des Zyklus, der sich nicht von den übrigen Probandinnen aus den beiden jüngeren Altersgruppen unterschied. Es konnten im Vergleich auch keine Unterschiede in den absoluten mittleren Blutflussge-

schwindigkeiten gefunden werden (v_{mean} : 14,3 und 15,8 cm/s gegenüber den übrigen Gruppenteilnehmerinnen mit 14,2 \pm 3,9 cm/s).

Tessler et al. überprüften in einer In-vitro-Studie die Reproduzierbarkeit von Dopplermessungen und den Einfluss unterschiedlicher Parameter wie Untersucherwechsel, Untersuchungstechnik sowie Geräte- und Transducer-Wechsel. Sie konnten bei guter Einstellung der Gefäße und exakter Platzierung des Doppler-Fensters unabhängig vom Gerätewechsel reproduzierbare Ergebnisse erhalten [Tessler 1990].

Automatische versus manuelle Spektralkurvenanalyse mit Mehrfachmessungen

Nach Erstellung einer Spektralkurvensequenz wurde eine aufgezeichnete Spektralkurve durch Setzen von Punkten manuell markiert und von der Software des Ultraschall-Gerätes die maximalen und minimalen Blutflussgeschwindigkeiten sowie die relativen Indizes PI und RI errechnet. Durch die manuelle Markierung war zum einen die Möglichkeit der Auswahl einer scharf und präzise aufgezeichneten Spektralkurve gegeben und zum anderen hatte es den Vorteil, dass Störsignale einer schlecht abgebildeten Spektralkurvensequenz bei der Berechnung der Parameter keine Berücksichtigung fanden. Hierdurch konnte eine Verzerrung der Ergebnisse vermieden werden. Die automatische Analyse dagegen hat bei einer exakt aufgezeichneten Spektralkurvensequenz den Vorteil zeitsparend alle Spektralkurven zu analysieren und gemittelte Werte für die Messparameter mit einer größeren Annäherung an den realen Blutfluss zu ermitteln. Valentin et al. [Valentin 2001] wiesen in einer Untersuchung zur Intra-observer-Reproduzierbarkeit doppler-sonographischer Messungen der Arteriae uterinae in der Auswertung mehrerer Spektralkurven einer Sequenz nahezu identische Ergebnisse im Vergleich zu einer Spektralkurveinzelauswertung nach und erzielten keine Verbesserung der Aussagekraft. Eine relevante Variabilität erhielten sie bei Wiederholungsmessungen mit Neueinstellung des Messortes und der technischen Einstellungsgrößen („Inter-frame“-Messwiederholungen), so dass sie eine Mehrfachmessung mit gemittelten Werten zur Erhöhung der Aussagekraft befürworteten. Aus diesem Grund wurden in dieser Arbeit 5 Wiederholungsmessungen pro MZP mit Bildung des Mittelwertes als Aussagewert der realen Messgröße durchgeführt. Die Reproduzierbarkeit war sehr gut, so dass die manuelle Methode besonders im Hinblick der teilweise nicht immer optimalen Spektralkurven eines Spektrums bei der ovariellen Blutflussmessung trotz einer Anzahl von 3-4 Einzelmessungen eine bessere Aussagekraft als die automatische Spektralkurvenanalyse besaß.

Einfluss durch Untersuchungsbedingungen

Um vergleichbare Ergebnisse zu erhalten, sollten störende Faktoren durch möglichst identische Bedingungen pro Untersuchung bzw. Messzeitpunkt weitestgehend minimiert werden. Dies wurde durch einen stark reglementierten Untersuchungsablauf erreicht. Voraussetzungen waren immer gleiche Tageszeiten (17-20 Uhr) und eine 10-minütigen Ruhephase auf der Liege vor

Beginn der Untersuchung. Es konnten zirkadiane regelhafte Blutflussänderungen von nicht unbedeutender Größe in bestimmten Zyklusphasen in den uterinen und ovariellen Gefäßen nachgewiesen werden [Zaidi 1995b, Zaidi 1996]. Ausgeschlossen wurden extrem sportliche Anstrengung am Untersuchungstag sowie die Einnahme größerer Mahlzeiten vor der Untersuchung. Dies waren unter anderem Faktoren, die in der Vergangenheit die Reproduzierbarkeit Doppler-sonographischer Messungen beeinflusst haben [Farquar 1989].

Eine starke Blasenfüllung führt zur Aufrichtung des Uterus und Verdrängung der Ovarien an die Beckenwand. Dadurch kann einerseits das valide Wiederauffinden des Arterienmessortes erheblich reduziert [Battaglia 1994] und andererseits der reale Blutfluss beeinflusst werden [Battaglia 1994, Steer 1995]. Dieser Störfaktor wurde vor jeder Untersuchungseinheit durch Entleerung der Blase ausgeschlossen.

Einen bei den vorliegenden Messungen nicht auszuschließenden störenden Einfluss stellten diverse Unterbrechungen in den Untersuchungseinheiten dar, da mit einem Sonographiegerät zur Notfalldiagnostik einer gynäkologischen Abteilung gearbeitet wurde. Durch wiederholte 10-minütige-Pausen nach dem Lagewechsel konnte dieser Einfluss relativ gering gehalten werden. Sporadische Kontrollmessungen zum Vergleich schon untersuchter Blutflussgeschwindigkeiten wurden bis zu vergleichbaren Messergebnissen durchgeführt. Die Untersuchungen zeigten in der Regel die Wiederherstellung der vorbestehenden Blutflussgeschwindigkeiten nach ca. 10-minütigen Pausen.

Einfluss der kardialen Kreislauffunktion

Der vor jeder Untersuchung gemessene Blutdruck, mit einer Variation von ca. 10% innerhalb einer Zyklusreihe, war in keiner Altersgruppe auf individueller Ebene ein Zusammenhang mit Blutflussänderungen nachweisbar. Ein möglicherweise zu erwartender periovulatorischer und mittlutealer Blutdruckanstieg trat nicht auf. Ebenfalls zeigte sich im Vergleich der durchgeführten Blutdruckmessungen vor und nach Ablauf der Untersuchungen mit einer Variationsbreite von max. 5% kein Unterschied. Die in der Studie von Moran et al. [Moran 2000] nachgewiesenen systolischen Blutdruckanstiege im Gegensatz zu unveränderten diastolischen Werten während des Menstruationszyklus waren bei den hier durchgeführten Messungen nicht zu beobachten.

Da ein Einfluss unterschiedlicher Herzzykluslängen auf die Variation von v_{mean} und PI in der Literatur beschrieben wird [Deane 1995b], wurde hier parallel zu den Blutdruckmessungen die Pulsfrequenz aufgenommen. Es zeigten sich wie beim Blutdruck kaum relevante Variationen und kein Zusammenhang mit den Blutflussveränderungen. In der Auswahl der Spektralkurven einer Sequenz wurden bei unterschiedlichen Herzzykluslängen die Spektralkurve mit einer mittleren Herzzykluslänge gewählt, dies war vor allen dann relevant, wenn eine arrhythmische Herzfrequenz auftrat. Dies war nur bei einer Probandin mit Sinusarrhythmie der Fall.

Durch die rechnerische Abschätzung des auf Veränderungen der Herzzykluslänge zurückzuführenden Anteiles ($\Delta(T)$) am gesamten Δv_{mean} (s. Anhang S.XXIII) wurde es möglich, diesen Ein-

fluss exemplarisch an zwei Probandinnen am Gefäß der Arteria uterina abzuschätzen. Dabei zeigte sich, dass die ermittelten Blutflussveränderungen durch die Herzzykluslängenvariation mit durchschnittlich 8% und zu den relevanten periovulatorischen und mittlutealen Messzeitpunkten mit 2-6% kaum beeinträchtigt wurden. Selbst die extreme Variation der Herzzykluslänge einer Probandin (Sinusarrhythmie), die in diesen Untersuchungen zeitlich zufällig auftrat, erwies sich zu den periovulatorischen und mittlutealen Zeitpunkten als nicht relevant. Hier waren auch die recht reglementierten Untersuchungsbedingungen mit geringer Pulsfrequenzvariation ausschlaggebend.

Die Blutflussveränderungen dieser Arbeit blieben durch die kardialen Kreislaufparameter weitestgehend unbeeinflusst.

Die Verallgemeinerung der Aussage, dass eine Herzzykluslängenvariation oder der Blutdruck auf Blutflussveränderungen im Menstruationszyklus keinen Einfluss ausübt, kann durch die hier durchgeführte Untersuchung an einem relativ kleinen Kollektiv nicht durchgeführt werden. Um den Einfluss der kardialen Kreislaufparameter real abschätzen zu können, müssten größere Probandinnenkollektive spezifisch zu dieser Fragestellung untersucht werden. Des weiteren müssten zusätzliche Messpunkte der Spektralkurve bekannt sein, um jegliche Spektralkurvenvariationen abschätzen zu können.

5.2.3. Genauigkeit und Reproduzierbarkeit der Hormonanalysen

Die Anwendung standardisierter Hormonanalysetests, namentlich die Radioimmunassays mit Magnettrenntechnik von BIODATA für die quantitative Bestimmung des Östradiols und mit radioaktiv markiertem Hormon und Doppelantikörpern von RSL/ICN Biomedicals für die quantitative Bestimmung des Progesterons und Testosterons sowie der kompetitive Enzymimmuno-Assay von BIODATA für die Bestimmung des DHEAS und der IEMA (Immuno-enzymatischer Assay) von BIODATA für die quantitative Bestimmung von LH, FSH und Prolaktin sind ausreichend validiert [Travis 1984, Meldrum 1980].

In der Literatur sind zirkadiane Konzentrationsschwankungen für einige Hormone bekannt. Progesteron und LH zeigten morgendliche Spitzenwerte [Carandente 1989, Rebar 1986]. Für Östradiol sind tageszeitliche Schwankungen nicht eindeutig gesichert [Carandente 1989, Aedo 1981]. In dieser Arbeit wurden die Blutentnahmen zur Hormonbestimmung zu konstanten Tageszeiten (17-20 Uhr) und zeitgleich zu den Blutflussmessungen durchgeführt, um mögliche Einflüsse zirkadianer Rhythmen auszuschließen [Zaidi 1996].

5.2.4. Synchronisation der Zyklusverläufe

Bei der Synchronisation unterschiedlicher Messreihen kann es zu einem Informationsverlust und einer Informationsverzerrung kommen. Bei der Synchronisation der vorliegenden Messreihen, die an drei Bezugspunkten im Zyklus stattfand, mussten bei sehr kurzen Zyklen Überschneidungen bei der Zuordnung zu den verschiedenen Bezugspunkten in Kauf genommen werden. Als Folge wurden Daten sowohl zu der einen als auch zu der anderen Einteilung gezählt. Bei langen Zyklen musste auf die Einbeziehung einiger Messpunkte verzichtet werden. Die graphische Darstellung der Kurvenverläufe erfolgte aus diesem Grund auch mit zwei Unterbrechungen im Kurvenverlauf. Die Blutflussunterschiede der jeweiligen End- und Anfangspunkte konnten nicht zueinander in Bezug gesetzt werden. Ein Informationsverlust musste ebenfalls mit Bildung des gemittelten Wertes der Messungen an Tag-(5-3) berücksichtigt werden. Dies wirkte sich vor allem im graphischen Vergleich mit den Hormonmaxima aus, da die echten Maxima des Östrogens teilweise am Tag (-3) zu finden waren und so in der graphischen Darstellung nicht zum Ausdruck kamen. Aus diesen Gründen erfolgte die Berechnung der Hormonkorrelationen mit den realen Messzeitpunkten, um einen möglichen Zusammenhang nicht zu verdecken.

5.3. Diskussion der Blutflusskurven

5.3.1. Blutflusskurven der Arteriae uterinae

Die Altersgruppe der 20-25- als auch die der 30-35jährigen Frauen zeigten ein relativ eindeutiges und annähernd gleiches gruppenspezifisches Blutflussmuster in den uterinen Gefäßen. Es konnten signifikante perioovulatorische Maxima und signifikante mittluteale v_{mean} -Anstiege der Blutflussgeschwindigkeiten in der dominanten Arteria uterina nachgewiesen werden. Diese spezifischen Verläufe der Blutflussgeschwindigkeiten wurden sowohl für die gesamte Gruppe als auch individuell bei jeder Probandin gefunden. Einzelne abweichende Blutflussverläufe bei den Probandinnen, eine in der perioovulatorischen und drei in der Lutealphase, könnten eine Erklärung in den zeitlichen Abweichungen zu den im Synchronisationsschema festgelegten Zeitpunkten für diese Messungen finden.

In der Zeit um die Ovulation, in der ausgeprägte funktionelle Veränderungen stattfinden, zeigten die Blutflusskurven der beiden jüngeren Altersgruppen Zunahmen der mittleren Blutflussgeschwindigkeiten, die ihre Maxima am Zyklustag (-1) erreichten, an dem Tag, an dem der Follikel zuletzt nachgewiesen wurde. Bei der Betrachtung der individuellen Blutflusskurven trat das Maximum vereinzelt an Tag(+1).

Die nachgewiesenen perioovulatorischen Durchblutungsmaxima sind mit Teilergebnissen vorheriger Studien zu diesem Thema vergleichbar, in denen die perioovulatorische Blutflussveränderung indirekt über einen Abfall der Pulsatility- und Resistance-Indizes nachgewiesen wurden [Kurjak 1991/93, Albrand 1994, Hsu 1995, Tan 1996]. In den zitierten Arbeiten sind die Zeitpunkte zu relevanten Blutflussveränderungen, als v_{mean} oder PI angegeben, unterschiedlich.

Es wurde bei täglichen Untersuchungsintervallen sowohl ein postovulatorisches Minimum der PIs bzw. RIs [Kurjak 1991, Albrand 1994] als auch ein präovulatorisches Minimum registriert [Kurjak 1993]. Kurz nach der Ovulation konnte ein erneuter Abfall des PIs nachgewiesen werden [Kurjak 1993].

In einer der differenziertesten Studien zum Thema des Blutflussverlaufes während physiologischer Spontanzyklen mit 6-stündlichen Messintervallen [Tan 1996] konnte man PI-Abfälle in der Arteria uterina am Tag und Vortag des LH-Anstiegs feststellen. Diese waren aber, die eigenen Ergebnisse bestätigend, nicht signifikant. Zusätzlich wurde die mittlere Blutflussgeschwindigkeit v_{mean} , dort als TAMX (time average maximum velocity) bezeichnet, als Messparameter von Blutflussveränderungen ausgewertet. Einen Tag vor dem LH-Peak stieg v_{mean} signifikant an. Dem Anstieg folgte ein Maximum 36 Stunden später. Der zeitliche Abstand des LH-Peaks zur Ovulation wurde mit durchschnittlich 39 (30-48) Stunden angegeben, so dass das Maximum der v_{mean} -Kurve ungefähr mit dem Zeitpunkt der Ovulation zusammenfiel. Auch dieses Ergebnis der Studie von Tan et al. [Tan 1996] konnte durch eigene Ergebnisse bestätigt werden.

Problematisch gestaltet sich anhand dieser Studien [Kurjak 1991/93, Albrand 1994, Hsu 1995, Tan 1996] einheitliche Aussagen zum exakten Zeitpunkt der periovulatorischen Durchblutungsmaxima zu machen, da in den Untersuchungen unterschiedliche Bezugspunkte innerhalb des Zyklus herangezogen wurden. Zum einen waren es hormonelle Peaks, z. B. der dem Ovulationszeitpunkt gleichgesetzte LH-Gipfel und zum anderen war es das sonographisch gesicherte Kriterien für eine Ovulation, die Follikelruptur, ohne Bezug zur Hormonkonzentration. Diese Zeitpunkte liegen ungefähr 17-39 Stunden auseinander [WHO 1980, Collins 1991a, Campbell 1993].

Aber auch bei den Zeitintervallen der eigenen Blutflussmessungen, die in einem 24-Stundenzeitraum zwischen Tag(-1) und Tag(+1) durchgeführt wurden, konnte nichts über den genaue zeitliche Zuordnung der maximalen Blutflussgeschwindigkeit zum Ovulationszeitpunkt ausgesagt werden. Es ist anzunehmen, dass bei Nachweis eines präovulatorischen Maximums der Blutflussgeschwindigkeit der Zeitpunkt der Ovulation näher an dem präovulatorischen MZP gelegen hat. Umgekehrt wird es sich verhalten haben, wenn ein postovulatorisches Maximum der Blutflussgeschwindigkeit registriert wurde. Diese Annahme wird durch die Studie von Tan et al. [Tan 1996] unterstützt. Er konnte durch 6-stündliche Messintervalle die enge zeitliche Beziehung der Ovulation zum realen Blutflussmaximum nachweisen.

Unter Berücksichtigung des 24-stündigen Messintervalls sind die „prä- und postovulatorischen Blutflussmaxima“ als Ergebnis mit identischer Aussage zu werten. Gleichfalls sind die vorliegenden Ergebnisse eines „präovulatorischen Blutflussmaximums“ der Altersgruppen der 20-25- und 30-35jährigen Frauen mit dem postovulatorischem PI-Minimum aus der Arbeit von Albrand [Albrand 1994] und anderer Studien vergleichbar.

Nicht alle Studien konnten so eindeutige Blutflussmaxima bzw. PI- oder RI-Minima mit entsprechendem präovulatorischem Anstieg und postovulatorischem Abfall, der einige Tage nach der Ovulation noch nachzuweisen war, finden. Teilweise wurde nur ein signifikanter ovulatorischer Blutflussanstieg ohne signifikanten Abfall registriert [Santolaya 1992] oder unmittelbar postovulatorisch ein erneuter Anstieg des Blutflusses nachgewiesen [Kurjak 1993].

Die mittluteale Zunahme der Blutflussgeschwindigkeit, die in dieser Arbeit bei den jüngeren Altersgruppen der 20-25 und 30-35jährigen Frauen nachgewiesen werden konnte, wurde auch durch andere Arbeitsgruppen gefunden [Salle 1992]. Mittluteale Minima der Indizes PI bzw. RI beschrieben Hsu und Glock [Hsu 1995, Glock 1995]. Andere Autoren konnten diese mittluteale Abnahme der PIs nicht nachweisen [Albrand 1994].

Die unterschiedlichen Ergebnisse aus den vorgestellten Studien und den eigenen Untersuchungen sind möglicherweise auf die Verwendung der unterschiedlichen Messparameter zurückzuführen. Der in dieser Arbeit und von Tan durchgeführte Vergleich von RI bzw. PI mit v_{mean} als Messparameter zeigte, dass nur durch Verwendung von v_{mean} deutliche und einheitliche Aussagen möglich waren, nicht durch Verwendung von PI bzw. RI.

Die Veränderung der mittleren Blutflussgeschwindigkeit (v_{mean}) beruht generell auf folgenden physikalisch-hämodynamischen Mechanismen:

- Zunahme des Druckgradienten durch Erhöhung des Druckes in den vorgeschalteten Gefäßen (Blutdruckeinfluss)
- Veränderung der Blutviskosität η
- Zunahme des Druckgradienten durch Abnahme des Druckes in den nachgeschalteten Gefäßabschnitten (Angiogenese und Vasodilatation durch Hormon- und Mediatorenbeeinflussung).

Der Einfluss durch einen variierenden Blutdruck während des Zyklus konnte in der vorliegenden Arbeit nicht nachgewiesen werden. Dies zeigten die bei den Untersuchungen durchgeführten Kontrollmessungen des Blutdruckes. Moran et al. beobachteten allerdings zyklusphasenbedingte Blutdruckänderungen. Während der systolische Blutdruck in der ovulatorischen Phase signifikant höher als in der Follikel- und Lutealphase war, zeigte der diastolische Blutdruck in allen drei untersuchten Phasen keine Änderung [Moran 2000]. Bei den eigenen Untersuchungen wurden keine Blutdruckmaxima zum Ovulationszeitpunkt und mittlutealen Zeitpunkt gefunden.

Die Veränderung der Blutviskosität (η) während des menstruellen Zyklus, die in mehreren Studien untersucht wurde, zeigt eine positive Korrelation mit der Serumkonzentration des Östradiols bzw. des Östradiol/Progesteron-Verhältnisses [Solerte 1991, Larsson 1989]. Es besteht eine umgekehrte Proportionalität ($v = \Delta p r^2 / \eta l$) zwischen Blutflussgeschwindigkeit v und η . Sie ergibt sich aus der Formel (2a) und dem Hagen-Poiseuilleschen Gesetz. Trotz nachgewiesenem signifikantem Abfall der Plasmaviskosität nach der Ovulation von $1,51 \pm 0,1$ auf $1,42 \pm 0,1$ mPa·s [Solerte 1988] wurde in dieser Arbeit postovulatorisch ein Abfall der mittleren Geschwindigkeiten v_{mean} beobachtet.

Progesteron wird im Gegensatz zu Östradiol eine Viskositätsabnahme zugeschrieben [Solerte 1991], so dass die mittluteale Viskositätsänderung positiv auf die in dieser Arbeit nachgewiesene mittluteale Blutflusssteigerung einwirkt.

Nach Diskussion der Parameter Blutdruck und Viskosität, wird die Beeinflussung der Blutflussgeschwindigkeit durch eine Druckabnahme in den nachgeschalteten Gefäßen deutlich.

In diesem Zusammenhang ist die zyklisch auftretende Angiogenese, die ausgeprägten Gefäßneubildungen des Endometriums im Uterus [Gargett 2001] und des Follikels im Ovar [Vollmar 2001, Tamura 1989] sowie die vasodilatierende Wirkung der Hormone, bevorzugt auf die dem Hauptast der Arteria uterina nachgeschalteten Gefäße, der Radial- und Arcuatagefäße [Toth 1994], zu erwähnen.

In den 70er Jahren wurde in veterinärmedizinischen Studien erstmals die Gefäßdilatation vor allem im Zusammenhang mit Östrogenen diskutiert [Kiliani 1973, Resnik 1974, Ford 1977b]. Inzwischen konnte der Einfluss der LH-Konzentration mit seinem präovulatorischen Peak und des

gleichzeitig zu diesem Zeitpunkt beginnenden Progesteronanstieges [Yen 1986] auf die Blutflussveränderung zur Ovulation durch Doppler-sonographische sowie durch immunhistochemische Nachweise aufgezeigt werden [Toth 1994, Rhodes 1988].

Die allgemein angenommenen Mechanismen der Hormonsteuerung verlaufen über ein LH-rezeptorvermitteltes Anwachsen der Prostaglandinkonzentration [Rhodes 1988, Toth 1994], über eine Östrogen-vermittelte NO-Erhöhung [Vagnoni 1998] sowie über eine direkt Rezeptor-vermittelte nervo-hormonale Steuerung durch Östrogen- [Ford 1977b] und Progesteronrezeptoren [Perrot-Applanat 1988].

Dabei wurde ein eindeutig geringerer Effekt auf die extramyometrialen Gefäße als auf die intramyometrialen nachgewiesen [Toth 1994]. Diese verstärkte Gefäßdilatation in den nachgeschalteten Gefäßen hat eine Zunahme der mittleren Blutflussgeschwindigkeit v_{mean} im Hauptast der Arteria uterina, dem Messort für die vorliegenden Untersuchungen, zur Folge.

Der bei allen Probandinnen der beiden jüngeren Altersgruppen signifikante postovulatorische Abfall der Blutflussgeschwindigkeit findet eine Erklärung in dem von Murdoch [Murdoch 1983], allerdings für die Abläufe im Ovar, beschriebenen zusätzlichen postovulatorischen LH-Effekt. Er konnte eine signifikante reaktive Vasokonstriktion, die nach einem Blutflussanstieg auftrat, ausgelöst durch den LH-Anstieg, nachweisen.

Eine weitere Erklärung für den abfallenden postovulatorischen Blutfluss könnte bei bevorzugter Vasodilatation durch die Hormone das zeitliche Zusammentreffen aller Hormonminima zum postovulatorischen Zeitpunkt sein.

Der hormonelle Einfluss auf die humanen uterinen Gefäße konnte in-vivo durch gezielte Variation einzelner Hormonkonzentrationen und einem sich anschließenden Nachweis von Veränderungen der Blutflussgeschwindigkeit durch Doppler-sonographische Messungen aufgezeigt werden [DeZiegler 1991]. Ebenso wurde beim Vergleich einzelner Zeitpunkte im Zyklus ein Zusammenhang zwischen den einzelnen Hormonkonzentrationen mit der Doppler-sonographisch-ermittelten Blutflussgeschwindigkeit festgestellt [Tinkanen 1995]. Tinkanen fand Korrelationen zwischen den Blutflussgeschwindigkeiten in der dominanten Arteria uterina und den Östrogenen bei einer Messung in der Follikelphase, nicht dagegen bei der Messung in der Lutealphase. Zusammenhänge zwischen den kompletten zyklischen Blutflussverläufen und den Verläufen unterschiedlicher Hormonkonzentrationen waren zu einem größeren Teil nicht nachzuweisen [Kurjak 1993, Albrand 1994, Tan 1996]. Dies deckt sich mit den Ergebnissen dieser Arbeit für die Arteria uterina.

Durch das komplexe Zusammenspiel mehrerer gleichzeitiger Änderungen der Hormonkonzentrationen im Blut ist eine Wechselbeziehung und Beeinflussung der einzelnen Hormone im Hinblick auf ihre isolierten Wirkungen an den Gefäßwiderständen nicht auszuschließen.

In diesem Zusammenhang ist auf die isoliert nachgewiesene vasokonstriktorische Wirkung des Progesterons an tierischen uterinen Gefäßen hinzuweisen [Waite 1990, Ford 1984], die im Gegensatz zur vasodilatierenden Wirkung im Zusammenspiel mit anderen Hormonen wie Gonadotropinen oder Östrogenen steht [Stringini 1995, Greiss 1970]. Stringini beobachtete den Ef-

fekt von exogenen Gonadotropinen mit und ohne hormoneller Progesteron-Unterstützung in der Lutealphase. Er konnte durch eine exogene Progesteron-Unterstützung signifikant höhere Blutflusszunahmen mittluteal nachweisen. Andere konnten diesen Progesteron-Effekt nicht nachweisen [DeZiegler 1991, Marsh 1994], was auf eine unterschiedliche Wirkung von endogenen und exogenen Progesteron-Derivaten hindeuten kann [Oelkers 1996]. In diesem Zusammenhang ist auch der Nachweis des gegensätzlichen Progesteroneffektes zu erwähnen [Greiss 1970]. Progesteron bewirkte bei längerfristiger Gabe eine Resistenz in der Muskulatur gegen den vasodilatierenden Effekt von Östrogen. Durch kurzfristige Gabe konnte die Resistenz aufgehoben werden. Progesteron wirkte sogar sensibilisierend auf die Wirkung des Östrogens und konnte den vasodilatatorischen Effekt noch unterstützen.

Eine Beschränkung auf das Östrogen/Progesteron-Verhältnis scheint aber für eine Erklärung des mittlutealen Blutflussanstieges ebenfalls nicht ausreichend zu sein [Albrand 1994]. Vor diesem Hintergrund muss auch die oben erwähnte, durch Progesteron beeinflusste Viskositätsabnahme berücksichtigt werden [Solerte 1988].

Ein Zusammenhang der Hormonkonzentrationen und des Blutflusses konnte auch auf tageszeitlicher Ebene nicht nachgewiesen werden [Zaidi 1996]. Es besteht die Vermutung der Existenz hormonunabhängiger zusätzlicher Einflüsse von Mediatoren, wie dem vasoaktiven intestinalen Polypeptid (VIP) [Jovanovic 1998], aber auch der direkten sympathischen Gefäßinnervation sowie der systemischen Blutflusszirkulation [Tuck 1985].

Unklar in der Diskussion der Hormonwirkung auf die uterinen Gefäße bleibt bis heute, wie lange es dauert, bis auf Hormonänderungen entsprechende Gefäßreaktionen auftreten. Offen bleibt auch, wie groß die nachhaltende Wirkung der Hormonschwankung, basierend auf einer Sensibilisierung im Sinne von Hormonrezeptordichten, einzuschätzen ist. Es konnten unterschiedliche Östrogenrezeptordichten in Abhängigkeit zu Zykluszeitpunkten gefunden werden [Perrot-Appianat 1988].

Zwar wurde ein Zusammenhang kompletter Blutfluss- und Hormonkonzentrationsverläufe bei der uterinen Durchblutung nicht beschrieben, aber ein gewisser regulierender Einfluss auf die uterine Durchblutung durch eine zeitlich genau definierte Abfolge der präovulatorischen Hormonmaxima von Östrogen und LH sowie der mittlutealen Maxima von Östrogen und Progesteron wurde in der vorliegenden Arbeit vor allem in den uterinen Gefäßen offensichtlich. Das ovulatorische Blutflussmaximum trat direkt im Anschluss einer zeitlich relativ gut definierten Abfolge der Östrogen- und LH-Maxima der Probandinnen in den Altersgruppen der 20-25- und 30-35jährigen Frauen auf. Die bei den jüngeren Frauen gefundenen mittlutealen Blutflusszunahmen zum Zeitpunkt der Nidation, dem Zeitpunkt der stärksten hormonellen Aktivität des Corpus luteum, standen ebenfalls zeitlich mit den mittlutealen Hormonmaxima von Östradiol und Progesteron im Zusammenhang. Bei einem vom erwarteten Blutflussverlauf abweichenden Verhalten einer Probandin mit einem mittlutealen Blutflussmaximum an Tag(+5) traten die Östrogen- und Progesteronmaxima zum entsprechenden Zeitpunkt auf. Die nachgewiesene Beeinflussung

isolierter Hormone lässt sich somit trotz der fehlenden eindeutigen Zusammenhänge der kompletten Kurvenverläufe nicht von der Hand weisen.

Die Blutflusskurve der nicht-dominanten Arteria uterina in den Altersgruppen der 20-25- und 30-35jährigen Frauen zeigte im Seitenvergleich zur dominante Seite einen ähnlichen Verlauf, aber ohne signifikante periovulatorische und mittluteale Blutflusszunahmen. Bei gleichem Blutflussniveau zu Beginn des Zyklus bildete sich nach der Ovulation ein durchgehend höheres Blutflussniveau auf der dominanten Seite, der Ovarseite mit dem dominanten Follikel bzw. dem Corpus luteum. Dieser Niveauunterschied konnte individuell signifikant bei jeder Probandin nachgewiesen werden, wohingegen sich der Niveauunterschied in den Blutflusskurven der Gesamtgruppen aufgrund der Überlappung der Streubereiche als nicht signifikant erwies. Andere Studien haben ebenfalls für die dominante Seite eine deutlich höhere Durchblutung bzw. erniedrigte Widerstandsindizes zu bestimmten Zeitpunkten im Zyklus nachweisen können [Kurjak 1993, Tan 1996, Albrand 1994].

Bei beidseitiger Darstellung der cornual-tubären Gefäße, den Gefäßen im Anastomosenbereich zwischen Arteria uterina und ovarica, mittels der transvaginalen Sonographie zu unterschiedlichen Zykluszeiten konnte eine signifikante Widerstandsabnahme nur für die dominante Seite beobachtet werden [Kunz 1998].

Ford und Chenault [Ford 1981] haben bei Blutflussuntersuchungen der Arteriae ovaricae und uterinae von Kühen festgestellt, dass 20-40 % des totalen ovariellen Flows zur optimalen Versorgung des Corpus luteum in der Lutealphase aus der gleichseitigen Arteria uterina stammen. Dieser hohe prozentuale uterine Anteil an der Blutflussversorgung des Ovars konnte nur für die Seite des aktiven Ovars nachgewiesen werden.

Das höhere Blutflussniveau der dominanten Arteria uterina zur Zeit der maximalen Hormonausschüttungen im Ovar steht hiernach möglicherweise im Zusammenhang mit einer direkten lokalen Beeinflussung durch die hohe metabolische Aktivität des Corpus luteum und sein umgebenes ovariell Stroma. Die lokale Diffusion von im Ovar gebildeten Hormonen steht vermutlich mit der nachgewiesenen anteiligen Blutversorgung des Ovars über die Anastomose des tubären Astes der Arteria uterina mit der Arteria ovarica in Zusammenhang [Ford 1981]. Bei Rhesusaffen fanden DeZirega et al. [DeZirega, 1980] im ovariellen Blut der dominanten Seite im Gegensatz zur nicht-dominanten Seite in der Follikelphase signifikant höhere Konzentrationen von Östradiol und kurz vor dem LH-Peak auch von Progesteron. Unklar blieb, ob diese Konzentrationsunterschiede als Ausdruck der Dominanz eines Ovars mit nachfolgender Entwicklung eines Leitfollikels aufzufassen sind, oder ob der dominante Follikel selbst dafür verantwortlich ist.

Baird und Fraser [Baird 1974] konnten nachweisen, dass im weiblichen Zyklus 95% des Östradiols im ovariellen venösen Blut aus dem präovulatorischen Follikel oder dem Corpus luteum stammen. Eine höhere Östradiol-Konzentration auf der Seite des aktiven Ovars konnte damit auch für Frauen bestätigt werden. Die Konzentrationsunterschiede dieser Hormone könnten

durchaus im Zusammenhang mit den arteriellen Blutflussasymmetrien im Anastomosengebiet der genitalen Gefäßarkade gesehen werden [Kunz 1998].

Ein direkter Einfluss durch den periovulatorischen Gipfel der LH-Konzentration [Toth 1994], erscheint als Erklärung einer einseitig verstärkten Durchblutung unwahrscheinlich. Die durch LH- ausgelöste Produktion und Ausschüttung der vasoaktiven Mediatoren im Ovar wie VEGF [Van Blerkom 1997] und Prostaglandin [Rhodes 1988] sowie der Hormone Progesteron und Östradiol im Follikel bzw. Corpus luteum wirken in einem komplexen Zusammenspiel auf den uterinen Gefäßwiderstand ein. Der Nachweis von Östrogen-, Progesteron- und LH- Rezeptoren in der Arteria uterina [Toth 1994, Perrot-Applanat 1988] lässt einen direkten dosis-abhängigen Zusammenhang zwischen den Hormonkonzentrationen und der Vasodilatation dieser Gefäße durchaus möglich erscheinen. Allerdings bleibt trotz bekannter Anastomose zwischen der Arteria ovarica und uterina und der Versorgung des Ovar zu 20-40% aus dem tubären Ast der Arteria uterina die Frage nach der Konstanz der lokalen Diffusion der im Ovar gebildeten Stoffe und ihrer Konzentration im Blut der Arteria uterina offen. Hier könnte trotz nachgewiesener hormoneller Steuerung die Ursache in einer fehlenden engen Korrelation zwischen dem uterinen Blutfluss und den Hormonkonzentrationen liegen. Bei der Arteria uterina stellt das wachsende Endometrium und die dortige Angiogenese nur einen Teilbereich ihrer Blutversorgung neben der zusätzlichen Versorgung der Vagina und der Cervix uteri, einem Organ bzw. Organanteil ohne zyklisch so eindeutige Veränderung.

Ein höherer Blutfluss auf der dominanten Seite könnte sich als notwendig für eine erfolgreiche Implantation erweisen. Für diese ist ein adäquater Blutfluss sowohl für den Transport der Eizelle bzw. Spermien durch die Tube der dominanten Seite als auch für ein entsprechend gut durchblutetes Endometrium wichtig.

Dies steht auch im Einklang mit den Ergebnissen der Infertilitätsstudien im Rahmen der In-Vitro-Fertilisation (IVF), in denen bei Frauen mit später erfolgreich ausgetragener Schwangerschaft deutlich bessere Durchblutungen nachzuweisen waren [Engmann 1999].

5.3.2. Blutflussskurven der Arteriae ovaricae

Auch in den Arteriae ovaricae wurden wie in den Arteriae uterinae für alle Probandinnen der Altersgruppen der 20-25- und 30-35jährigen Frauen spezifische und sehr ähnliche Blutflussverläufe festgestellt. Diese zeigten ein signifikant höheres Blutflussniveau auf der dominanten Seite während der Lutealphase. Der Anstieg der Blutflussgeschwindigkeit begann präovulatorisch. In früher durchgeführten Studien wurde mit Hilfe der semiquantitativen Resistance- und Pulsatility-Indizes [Albrand 1994, Tinkanen 1995] bzw. v_{mean} als quantitativen Parameter [Tan 1996] sonographisch in der Lutealphase eine erhöhte Durchblutung der Ovarialarterien festgestellt, die präovulatorisch begann. Blutflussmessungen in intraovariellen Hilusgefäßen, den effizienteren Widerstandsgefäßen im Vergleich zum Hauptast der Arteria ovarica, dem extraovariellen

Gefäß, zeigten eindeutige perioovulatorische Blutflussanstiege mit nachfolgend erhöhtem Blutfluss der dominanten Seite während der gesamten Lutealphase [Kurjak 1993, Sladkevicius 1993, Salle 1994]. In lutealinsuffizienten Zyklen konnte kein Blutflussunterschied (Bestimmung über Widerstandsindex (RI)) zwischen den beiden Seiten im Vergleich zu physiologischen Zyklen nachgewiesen werden [Kupesic 1997a/b].

Die in dieser Arbeit und in den oben erwähnten Studien beobachtete erhöhte Durchblutung des Follikel-tragenden Ovars im Vergleich zum nicht-dominanten Ovar steht im Einklang mit dem erhöhten Blutbedarf bei enormer Wachstumsänderungen in diesem Ovar.

Bei der Regulation der ovariellen Blutflüsse gelten dieselben hämodynamisch-physikalischen Mechanismen wie bei den uterinen Blutflüssen. Bei den Blutflussveränderungen ist die Gewichtung der 3 Regulationsmechanismen, Blutdruck, Viskosität und Vasodilatation, identisch zu denen der uterinen Gefäße. Den größten Einfluss auf die mittlere Blutflussgeschwindigkeit v_{mean} in der Arteria ovarica übt auch hier die Veränderung des Druckgradienten durch Angiogenese und Vasodilatation der Gefäßabschnitte des Hilusbereiches aus, die dem Hauptast der Arteria ovarica nachgeschaltet sind.

Während des menstruellen Zyklus kommt es im Ovar durch das Follikel-Wachstum, die Ovulation und die Luteinisierung der Granulosazellschicht zu raschen funktionellen Gewebsänderungen. Die Anpassung an diese strukturellen Organveränderungen mit der Notwendigkeit einer Zunahme des ovariellen Blutflusses, ähnlich einer inflammatorischen Reaktion [Espey 1980], wird durch die anatomischen Strukturen der Widerstandgefäße, Spiralgefäßen bzw. intraovarielle Arteriolen im Hilusbereich, mit deren enormen Möglichkeiten der Gefäßerweiterung, und durch die Angiogenese ermöglicht [Tamura 1989, Suzuki 1998].

In histologischen, autoradiographischen und morphometrischen Studien wurde die Zunahme der Neoangiogeneseprozesse sowie die Formation arterio-venöser Shunts während der perioovulatorischen Periode in der Granulosa- und Theca interna-Schicht beschrieben [Krantzfelder 1989]. Die gefäßbildenden Faktoren, wie das VEGF und das PDGF, die durch die zyklischen Hormone beeinflusst werden, sind für die Angiogenese in Tumoren verantwortlich [Redmer 1996]. Die Annahme einer ähnlichen Funktion dieser Faktoren bei den zyklischen Organveränderungen ist wahrscheinlich, aber bis heute nicht untersucht.

Die ovariellen Gefäße unterliegen wie die uterinen der gleichen hormonell-neuronalen und Mediator-bedingten Kontrolle [Aguado 1984].

Im physiologischen Zyklusverlauf steigt 2-3 Tage vor dem Beginn des LH-Anstieges die Progesteronkonzentration. Dies ermöglicht das positive Feedback der Östradiol-Zunahme auf den LH-Anstieg [Yen 1986]. Durch den akuten LH-Anstieg am Tag des LH-Peaks kommt es durch den Anwachsen der cAMP-Konzentration zur Produktion bestimmter Mediatoren und einer Beeinflussung auf die Progesteronproduktion [Larson 1991, Yen 1986]. Die Produktion von Prostaglandinen [Vijayakumar 1987] und VEGF [Van Blerkom 1997, Agrawal 1999] im wachsenden und sprungreifen Follikel und die Bildung des vasodilatatorisch-wirksamen NO-Radikals in den Endothelzellen der entsprechenden intra- und teilweise extraovariellen Gefäße wirken di-

latierend auf diese. Hier wird die enge Beziehung der hormonellen Veränderungen zur Ovulation und zur Blutflusszunahme durch Vasodilatation und Angiogenese deutlich.

Dies spiegeln auch die Ergebnisse der 20-25- und 30-35jährigen Frauen wider. Es bestanden signifikante Zusammenhänge in der Follikelphase zwischen den ovariellen Blutflusskurven und den LH-Konzentrationskurven mit einem Korrelationskoeffizienten von $r=0,46$ (Gruppe der 20-25jährigen Frauen) bzw. $r=0,48$ (Gruppe der 30-35jährigen Frauen). Die fehlende Korrelation während der Lutealphase ist wegen der äußerst niedrigen Serumkonzentration des LHs und seines unspezifischen Verlaufs in dieser Phase zu erwarten gewesen. In dieser Phase treten signifikante Hormonveränderungen, gekennzeichnet durch Serumkonzentrationsmaxima des Progesterons und Östradiols, auf. Die Wechselwirkung zwischen den Blutflussgeschwindigkeiten und den beiden Hormonkonzentrationen der vorliegenden Untersuchungen spiegeln sich in den entsprechend hohen Korrelationsparametern $r=0,41-0,64$ wider.

Ein stark ausgeprägter Zusammenhang konnte zwischen den beiden Hormonen Östradiol und Progesteron und den Blutflussgeschwindigkeiten in der Lutealphase diagnostiziert werden. Dies wurde sowohl bei den 20-25- als auch den 30-35jährigen Frauen gefunden. Spekulativ bleibt der ursächliche Zusammenhang durch den zusätzlichen Einfluss der extremen LH-Konzentrationsänderung in der Follikelphase. Aber auch in der Beeinflussung auf die Blutflussänderung der Arteria ovarica wurde wie in der Arteria uterina die Komplexität des Zusammenspiels aller Hormone deutlich. Die gegenseitige Beeinflussung ihrer blutflussregulierenden Wirkung ist bis heute nicht vollständig aufgeklärt.

Die Ergebnisse anderer Doppler-sonographischer Untersuchungen stützen die Ergebnisse dieser Arbeit: Es wurden signifikante Korrelationen zwischen den Östrogen- [Deutinger 1989, Weiner 1993] sowie Progesteronkonzentrationen [Tan 1996, Bourne 1996, Kupesic 1997a/b] und den extraovariellen Blutflussverläufen in der Lutealphase, teilweise auch in der Follikelphase beschrieben. Signifikante Korrelationen fanden Tan et al. zwischen dem Verlauf der LH-Konzentration in der Follikelphase und der Blutflussgeschwindigkeit in den extraovariellen Gefäßen [Tan 1996].

Der Zusammenhang zwischen den Hormonkonzentrationen und den ovariellen Blutflussverläufen im Gegensatz zu den uterinen Blutflussverläufen ist nicht nur ein nachgewiesenes Phänomen dieser Arbeit, sondern auch der Arbeiten anderer Autoren [Tan 1996]. Die enge lokale Beziehung des Hauptastes der Arteria ovarica zum wachsenden Follikel bzw. Corpus luteum, dem Ort der Hormonproduktion und der Angiogenese, könnte bei der ovariellen Blutflussregulation einen stärkeren Einfluss mit eindeutig nachweisbaren Zusammenhängen haben.

5.3.3. Blutflusskurven der Follikel-/Corpus luteum-Gefäße

Nach sporadisch auftretender Bildung kleinster Gefäße im Primordialfollikel zum Zyklusbeginn kommt es mit Wachstum des Primordialfollikels zum sprungreifen Graafschen Follikel zu einer beträchtlichen Angiogenese mit Formation eines kapillaren Netzwerkes [Suzuki 1998].

Die sonographische Blutgefäßdarstellung und damit ein nachweisbarer Blutfluss am inneren Rand des Follikels werden zur Zeit des LH-Anstieges [Collins 1991b] und noch deutlicher zum Zeitpunkt des LH-Peaks [Campbell 1993] beschrieben. Die Arbeitsgruppe um Bomsel-Helmreich [Bomsel-Helmreich 1979] erbrachte den histologischen Nachweis roter Blutzellen in der Zeit zwischen des LH-Peaks und der Follikelruptur in der Granulosa-Theca-interna-Schicht. In einigen Studien wird durch zeitlich frühere sonographische Messungen eine Vaskularisation am Rand des Follikels am 10.-12. Zyklustag, schon vor dem LH-Anstieg festgestellt [Kurjak 1991, Tan 1996, Brannstrom 1998]. Dies wurde durch die autoradiographischen und morphometrischen Untersuchungen unterstützt, die eine dem Follikelwachstum angepasste Zunahme des perifollikulären Netzwerkes durch Neubildung kapillarer Gefäße in der späten Proliferationsphase nachwiesen [Krantzfelder 1989]. In dieser Arbeit konnten reproduzierbare Blutflüsse in Kapillaren des Follikels 5 bis 3 Tage vor der Ovulation jeder Probandin gemessen werden.

Nach Auftreten des LH-Gipfels wächst der Gesamtdurchmesser des kapillaren Gefäßbettes (cross-sectional capillary area) in der Theca-interna-Schicht linear an, wobei dieses Anwachsen nicht auf die Bildung weiterer Kapillargefäße, sondern auf eine Durchmesserzunahme der einzelnen in der periovulatorischen Periode neugebildeten Gefäße zurückzuführen ist [Cavender 1988].

Die durch Neoangiogenese gebildeten Gefäße des follikulären und lutealen Netzwerkes sind hauptsächlich sinuoidale Kapillaren [Dhamarajan 1985]. Sie haben anders als die konventionellen Blutgefäße keine glatte Muskulatur und können wegen mangelnder autonomer Innervation [Burden 1972] den Gefäßwiderstand nicht wesentlich variieren. Sie befinden sich in einem nahezu maximal dilatierten Zustand, so dass eine Zunahme des Blutvolumens am deutlichsten durch das Anwachsen von v_{\max} oder v_{mean} beschrieben werden kann.

Dies steht im Einklang mit den Ergebnissen sonographischer Studien des Follikelblutflusses, in denen Blutflusszunahmen in Zusammenhang mit dem Follikelwachstum und dem LH-Anstieg nur mit Hilfe der quantitativen Messparameter v_{\max} oder v_{mean} beschrieben werden konnten [Collins 1991b, Campbell 1993, Tan 1996, Ergebnisse der 20–25- und 30–35jährige Frauen der eigenen Arbeit]. Der direkte Vergleich der Messung mit dem Messparameter PI ergab keine zyklusbedingten Blutflussänderungen [Tan 1996, eigene Arbeit].

Es wurden signifikante Blutflussanstiege in zeitlich engem Zusammenhang mit dem LH-Anstieg und dem LH-Peak, ungefähr einen Tag (durchschnittlich 30 Stunden) vor der Follikelruptur, beobachtet. Der weitere Blutflussanstieg konnte je nach Untersuchung 24-48 Stunden nach der Ovulation registriert werden. Danach pendelte sich der Blutfluss auf einem dem präovulatorisch gegenüber deutlich höherem Blutflussniveau ein und fiel zum Zyklusende im Rahmen der Lute-

olyse wieder ab. Andere Autoren konnten in den Follikel-/Corpus luteum-Gefäßen einen tendenziellen periovulatorischen Abfall des Resistance-Index (RI) mit einem Minimum während der mittlutealen Phase, zum Höhepunkt der hormonellen Produktion nachweisen [Schurz 1990, Weiner 1993, Kupesic 1996/1997a/b]. Aus den letzteren Studien geht allerdings nicht eindeutig hervor, ob die Messungen an neugebildeten Follikelgefäßen, wie in den oben erwähnten Arbeiten, durchgeführt wurden oder an den zum Follikel führenden kleinen Hilusgefäßen, die oft nicht genau von den neugebildeten Follikelgefäßen abzugrenzen sind. Sie sind als Arteriolen die Orte, an denen die Blutflussregulation mittels Widerstandsänderung stattfindet [Wiltbank 1989].

In dieser Arbeit war in der Follikel-/CL-Durchblutung der 30-35jährigen Frauen ein kurzfristiger postovulatorischer Abfall der mittleren Blutflussgeschwindigkeit auffällig, der auch hier wie in den extraovariellen Gefäßen damit zu begründen war, dass der direkt zur Ovulation registrierte Blutfluss einer Probandin zu diesem Messzeitpunkt deutlich über dem des Gruppenschnitts lag.

In den Gefäßen an der Basis, den lateralen Seiten und der Spitze des Follikels wurden im Zeitraum der Ovulation unterschiedliche Blutflussverhalten beschrieben [Brannstrom 1998]. Das Gefäß an der Spitze des Follikels zeigte postovulatorisch erst einen Blutflussabfall und war nach der Ovulation nicht mehr nachzuweisen. In den basalen Gefäßen dagegen fiel bis zu 20 Stunden nach dem LH-Gipfel der Blutfluss stark ab, was sich noch längere Zeit nachweisen ließ, wohingegen in den lateralen Gefäßen postovulatorisch kein Abfall zu beobachten war.

Für die vorliegenden Messungen, die in der follikulären Phase in einem Gefäß an der Spitze des Follikels durchgeführt wurden, kann nicht ausgeschlossen werden, dass nach der Follikelruptur und der nicht mehr genau gleichen anatomischen Situation die Messungen an den lateralen, eventuell sogar an den basalen Gefäßen durchgeführt wurden. So kann der abweichende postovulatorische Abfall bei den 30-35jährigen Frauen möglicherweise auch darauf zurückzuführen sein.

Für die leicht differierenden Zeiten der Blutflussanstiege in den einzelnen sonographischen Studien können ebenfalls die unterschiedlich definierten Messorte im Follikel zu Beginn einer Messreihe verantwortlich sein. Ebenfalls muss für die Follikel-/CL-Gefäße, wie bei den anderen Arterien, auch die Ursache des vorher schon diskutierten großen Messintervalls von 24 Stunden berücksichtigt werden (s. S.88).

Der allgemeine Blutflussabfall am Ende des Zyklus ist im Rahmen der Luteolyse zu interpretieren. Die Arbeitsgruppe um Miyazaki [Miyazaki 1998] hat in Untersuchungen mit dem Power-Doppler-Modus Auswertungen über die FA-Ratio, das Verhältnis der Fläche mit Gefäßen zu der Fläche ohne Gefäße, im größten Durchmesser des Follikels durchgeführt. Die Kurve des Produktes aus dem CL-Volumen und der FA-Ratio zeigte nach periovulatorischem Anstieg in der mittleren und späten Lutealphase einen plateauartigen Verlauf, der zur Zeit der Luteolyse am Zyklusende wieder abfiel.

Die Blutflussregulation des Follikels/Corpus luteums wird in Ovarien von Ratten wie folgt erklärt [Wiltbank 1989]. Durch Ausschüttung follikulärer Hormone und Mediatoren aus dem Follikel/CL, deren Angriffsorte die vorgelagerten Widerstandsgefäße im Hilus sind, kommt es zur Vasodilatation dieser Gefäße mit einer Widerstandsabnahme und einem ansteigenden Blutfluss. Dieser wirkt sich in den maximal dilatierten Kapillargefäßen des Follikels/CLs mit Zunahme der maximalen bzw. mittleren Geschwindigkeit aus [Wiltbank 1989].

Die Abhängigkeit bzw. der enge Zusammenhang zwischen der follikulären Durchblutung und dem Blutfluß in den vorgeschalteten Hilusgefäßen, aber auch extraovariellen Arterien, wird in dieser Arbeit durch sonographisch ermittelte annähernd parallele Verläufe der Blutflusskurven der Arteria ovarica und der Follikel/CL-Gefäße untermauert.

Mit zunehmender metabolischer Aktivität in den steroidhormonproduzierenden Zellen des Follikels/CLs konnte eine Zunahme des Blutflusses in den Follikel-/CL-Gefäßen registriert werden [Wiltbank 1989]. Dieser enge Zusammenhang zeigte sich auch in der Korrelation zwischen den Änderungen des CL-Blutflusses und der Östrogen- sowie Progesteronkonzentration für die beiden jüngeren Altersgruppen in der Lutealphase. Dass in der präovulatorischen Phase kein Zusammenhang feststellbar war, ist möglicherweise darauf zurückzuführen, dass es in diesem Zeitraum des Zyklus zu Gefäßwandauflösungen kommt, die sich durch unscharfe zerfaserte Blutflusskurven darstellen und eine präzise Geschwindigkeitsmessung für einen gewissen Zeitraum nicht mehr zulassen [Collins 1991b].

Die notwendige Erhöhung der Blutzufuhr zum Follikel bzw. Corpus luteum wird nicht nur durch die perifollikuläre Angiogenese, sondern zusätzlich durch eine Blutflusssteigerung in jedem einzelnen neugebildeten Gefäß, gesichert. Eine gesicherte Blut- und damit Sauerstoffversorgung war Voraussetzung für die Entwicklung der Oozyten [Van Blerkom 1997].

Die in der Arbeit untersuchten 20-25- und 30-35jährigen Probandinnen wiesen diese gesicherte Blutflussversorgung des Follikels auf.

5.3.4. Blutflusskurven der Frauen im Alter von 40-45 Jahren

Das Durchblutungsverhalten der beiden jüngeren Altersgruppen zeichnete sich durch sehr einheitliche und für alle drei untersuchten Gefäße spezifische Blutflusskurven aus. Die individuellen Blutflusskurven waren durch ein homogenes Verhalten charakterisiert. So ist bei den untersuchten Frauen bis zu einem Alter von 35 Jahren von einer gesicherten und relativ eindeutigen Durchblutungssituation zum Ovulations- und mittlutealen Zeitpunkt im Reproduktionstrakt auszugehen. Die eindeutigen Durchblutungsverläufe sind im Hinblick auf ihre vorhandenen Regulationsmechanismen, insbesondere der Hormonregulierung, diskutiert worden. Hormonelle Einflüsse konnten vor allem für die extra- und intraovariellen Gefäße nachgewiesen werden.

Bei den untersuchten 40-45jährigen Probandinnen konnte für die uterinen Gefäße weder innerhalb der Gruppe eine den jüngeren Frauen entsprechende spezifische, noch eine eigene gruppenspezifische Blutflusskurve aufgezeigt werden. Innerhalb der Gruppe variierten die individuellen Blutflusskurven deutlich. Es wurde teilweise nur eines der für die Blutflusskurven definierten Kriterien erfüllt, meist zum mittlutealen Zeitpunkt. Nur eine der fünf älteren Probandinnen wies den kompletten bei den jüngeren gefundenen spezifischen Blutflussverlauf für die Arteriae uterinae auf. Ein periovulatorisches Maximum der Blutflussgeschwindigkeiten war für die prämenopausalen Frauen nicht nachzuweisen.

Die Situation verhielt sich ähnlich bei den ovariellen Blutflusskurven. Die Durchblutungszunahme zum Zeitpunkt der Ovulation, die bei den jüngeren Altersgruppen jeweils nachzuweisen war, konnte in der prämenopausalen Altersgruppe bis auf eine Ausnahme nicht gefunden werden. Der ovarielle Blutfluss stieg auf der dominanten Seite erst ab dem 4. postovulatorischen Tag signifikant an. Das Blutflussniveau der Lutealphase war ab diesem Zeitpunkt aber auf der dominanten Seite signifikant höher als auf der nicht-dominanten Seite. Dieses Blutflussverhalten war mit dem der 20-25- und 30-35jährigen Frauen identisch und aufgrund der sonographisch nachvollzogenen und regelrechten CL-Bildung nach stattgefundener Follikelruptur auch zu erwarten. Letztendlich konnte der angedeutete präovulatorische Blutflussanstieg des Follikel-/CL-Gefäßes ebenfalls nicht signifikant nachgewiesen werden. Es unterschieden sich die Blutflussniveaus des CL-Gefäßes in der Lutealphase und des Follikelgefäßes in der Follikelphase tendenziell voneinander, ein signifikanter Unterschied wie in den beiden jüngeren Altersgruppen konnte aber nicht aufgezeigt werden.

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass in allen drei untersuchten Gefäßen der 40-45jährigen Frauen kein Anstieg der Blutflussgeschwindigkeit zum periovulatorischen Zeitpunkt beobachtet wurde und somit bei Ovulation eine ausreichende Durchblutung in Frage gestellt war. Fraglich ist auch eine ausreichende Durchblutungszunahme in der mittlutealen Phase in den uterinen Gefäßen und denen des CLs. Eine Ausnahme war die deutliche Mehrdurchblutung der dominanten extraovariellen Gefäße der 40-45jährigen Frauen in der Lutealphase.

Eine Assoziation unterschiedlichen Reifealters mit der physiologischen Durchblutung weiblicher Reproduktionsorgane wurde bisher nicht hergestellt. Tinkanen et al. [Tinkanen 1995] suchten nach Feststellung fehlender Zusammenhänge zwischen hormoneller Konzentrations- und Blutflussveränderung in physiologischen Zyklen nach Ursachen. Altersabhängige Unterschiede im Blutflussverhalten (Bestimmung über PI) konnten nicht festgestellt werden.

Ursachen der nicht eindeutigen Verlaufsmuster der v_{mean} -Kurven bei den 40-45jährigen Frauen sollen im weiteren diskutiert werden.

Auszuschließen waren, wie oben beschrieben, anatomische Unterschiede an den Reproduktionsorganen, unterschiedliches Blutdruckverhalten zu den definierten Zeitpunkten sowie Unterschiede in den maximalen absoluten Hormonkonzentrationen.

Auch die Messqualität, dargestellt als Reproduzierbarkeit der „Inter-frame“-Messungen, zeigte in allen Gruppen vergleichbare Ergebnisse.

Auf mögliche Einflussfaktoren der Blutflussveränderung, die durch eine abweichende Gruppenstruktur zustande kommen, wurde bereits hingewiesen. Anatomische Faktoren, physiologische Faktoren, wie Gewicht und Blutdruck sowie Faktoren variierender Untersuchungsbedingungen konnten ausgeschlossen werden. Lediglich variierende klimatische Faktoren sowie mentale Stressniveaus blieben als nicht zu kalkulierende Einflussfaktoren unbestimmbar. Das individuelle regelmäßige physikalische Aktivitätsniveau wurde ebenfalls nicht mitberücksichtigt.

Weitere Ursachen der abweichenden Blutflussverläufe können eine Erklärung in einer altersbedingten Variation der Regulationsmechanismen finden. Die Regulationsmechanismen wurden in der Diskussion des uterinen Blutflussverlaufes aufgezeigt. Hier sind die Blutviskositätsänderung, die Vasodilatation durch Hormon- und Mediatorenwirkung sowie die Angiogenese des Follikels/CLs und des Endometriums zu erwähnen.

In der Erklärung der Durchblutungsregulation in Gefäßen weiblicher Reproduktionsorgane nimmt die Hormonwirkung einen wesentlichen Platz ein. Die Absolutwerte der periovulatorischen LH- und Östradiolmaxima sowie die mittlutealen Progesteron- und Östradiolmaxima zeigten in dieser Arbeit weder tendenzielle noch signifikante Unterschiede zwischen den Altersgruppen. Unter der Berücksichtigung des definierten menopausalen Hormonstatus ist ein Hormonunterschied im zunehmenden Reifealter am ehesten in einer Zunahme des FSHs und LHs und einer Abnahme des Progesterons und Östradiols zu erwarten. Studien zu diesem Thema konnten in der Prämenopause ab einem Alter von 40 Jahren nur signifikant erhöhte FSH-Spiegel finden [Cramer 1994, Klein 1996]. Reame et al. dagegen fanden im Vergleich von 20-25jährigen und 40-45jährigen Frauen zusätzlich eine erhöhte Pulsfrequenz der LH-Ausschüttung bei den älteren Frauen, wohingegen sich die absolute Hormonkonzentration wie in anderen Studien nicht unterschied [Reame 1996]. Bei einfacher Bestimmung absoluter Hormonkonzentrationen pro Untersuchungszeitpunkt wurde die Frequenz in dieser Arbeit nicht mitberücksichtigt, so dass eine entsprechende Beeinflussung auf den Blutfluss vor diesem Hintergrund möglicherweise nicht wahrgenommen werden konnte.

Die physiologische präzise Hormonabfolge mit ihren Induktionsfunktionen untereinander ist für den Vorgang der Ovulation, der Neoangiogenese und der Corpus luteum-Entwicklung notwendig und von großer Relevanz [Yen 1986]. Der Zusammenhang zwischen der Infertilität und der „späten Ovulation“ deutet auf dieses diffizile Zusammenspiel der Hormone hin [Luciano 1990]. In der Altersgruppe der älteren Frauen wurde in 3 Fällen ein früheres Auftreten des Östradiol- und LH-Maximums gegenüber dem restlichen Probandinnenkollektiv festgestellt. Bei einem Messintervall von 24 Stunden bestehen aber möglicherweise keine großen Unterschiede im Zeitabstand zur Ovulation. Sollte es sich hier aber um deutlich vorzeitige periovulatorische Hormonmaxima handeln, könnten diese einen fehlenden Blutflussanstieg zur Ovulation durchaus verursacht haben.

Die fehlenden Blutflussveränderungen können dadurch aber nur zum Teil erklärt werden, da in dieser Arbeitsgruppe weder bei physiologischen Hormonverläufen noch den „frühzeitigen Hor-

monmaxima“ Korrelationen zwischen den Blutflussänderungen und den Hormonkonzentrationen gefunden werden konnten. Demgegenüber zeigten die Altersgruppe der 20-25- und 30-35jährigen Frauen ausgeprägte und identische Korrelationen der Hormonverläufe mit den extra- und intraovariellen Gefäßen.

Als Ursache für die fehlende Korrelation der Hormone und der Blutflussgeschwindigkeiten sollte ein altersbedingtes reduziertes Ansprechen der Gefäße auf die vasodilatierenden Wirkungsmechanismen mit in Betracht gezogen werden. Dies würde einer reduzierten Dehnbarkeit (Compliance) der peripheren Gefäße im Sinne eines degenerativen Alterungsprozesses entsprechen. In einem Review von Bulpitt wird die enge Korrelation der Gefäßcompliance sowohl großer Arterien als auch peripherer Arteriolen mit dem chronologischen Alter beschrieben und als ein guter Messparameter für das biologische Alter angesehen [Bulpitt 1999]. McVeigh et al. konnten als Marker für den degenerativen Alterungsprozess sogar eher die stärkere Abnahme der reaktiven Compliance in den peripheren Gefäßen als eine Complianceabnahme der Aorta nachweisen [McVeigh 1999]. In einer Querschnitt-Populationsstudie von Sarabi et al. [Sarabi 1999] wurde der Einfluss des Alters, des Geschlechtes und metabolischer Faktoren auf die endothelium-abhängige Vasodilatation (EDV) und die endothelium-unabhängige Vasodilatation untersucht. Hierbei hat man in einer multiplen Regressionsanalyse bei den Frauen das Alter als einzig signifikanten unabhängigen Faktor für die Abnahme der EDV nachweisen können. Sarabi stellte eine negative Korrelation mit hohem Korrelationskoeffizienten $r=-0,61$ ($p < 0,01$) zum Alter fest. Diese war schon vor der Menopause deutlich erkennbar und erhöhte sich mit Eintritt der Menopause weiter. In histologischen Studien konnten enge Korrelationen zwischen peripheren vaskulären Strukturveränderungen und dem Alter nachgewiesen werden [Lind 1999]. In diesem Zusammenhang ist auch die verminderte Antwort auf eine NO-abhängige Vasodilatation mit zunehmenden Alter bei Ratten zu sehen [Imaoka 1999], einem wichtigen Regulationsmechanismus der indirekten Östrogen-Beeinflussung auf die Gefäße des weiblichen Reproduktionsstraktes.

Die Voraussetzung für eine adäquate Durchblutungszunahme bei der Entwicklung des CLs, des wachsenden Follikels sowie dem Aufbau des Endometriums stellt die Neoangiogenese mit Ausbildung eines ausgeprägten neugebildeten Kapillarnetzwerkes dar [Krantzfelder 1989].

Die in der vorliegenden Arbeit teilweise nicht signifikanten, aber angedeuteten vergleichbaren Blutflussanstiege der 40-45jährigen Frauen, periovulatorisch in den extra- und intraovariellen Gefäßen sowie luteal in den uterinen Gefäßen, könnten Ausdruck einer stattgefundenen Angiogenese sein. Diese muss bei Bildung des sonographisch nachgewiesenen regelrechten CLs und dem signifikanten Wachstum des Endometriums in dieser Altersgruppe Voraussetzung sein. Allerdings ist eine altersbedingte Reduktion der Angiogenese in Erwägung zu ziehen. Hinweise zu dieser Annahme geben histomorphologische Untersuchungen, in denen im Alter ab 40 Jahren eine relative Zunahme an Bindegewebe und Fibroblasten gegenüber einer Gefäßneubildung während des Follikelwachstums auszumachen war [Barber 1994]. Andere Stu-

dien konnten sogar sonographisch eine deutliche Reduktion der Angiogenese im Alter von 40 Jahren nachweisen [Kupesic 1997a].

In der Gruppe der 40-45jährigen Frauen wurden auf individueller Ebene bei einigen Frauen sogar perioovulatorische Blutflussabnahmen in den uterinen Gefäßen der dominanten Seite nachgewiesen.

Unter der Annahme einer altersbedingten Reduktion der Gefäßcompliance bekommt die zyklische Änderung der Blutviskosität, als ein weiterer Faktor der Regulationsmechanismen des Blutflusses, eine merklich größere Relevanz. Die perioovulatorische Viskositätserhöhung [Solerte 1991, Larsson 1989] wirkt der unter physiologischen Bedingungen mehrfach nachgewiesenen Blutflusszunahmen in dieser Phase entgegen. Die entgegengesetzte Wirkung der perioovulatorischen Viskositätszunahme scheint in physiologischer Situation gegenüber dem Regulationsmechanismus der Vasodilatation eine untergeordnete Rolle zu spielen. Bei einer reduzierten Gefäßcompliance könnte der Viskositätseinfluss so stark demaskiert werden, dass perioovulatorische Viskositätszunahmen durchaus die Blutflussvermindierungen erklären könnten, die in der Altersgruppe der 40-45jährigen Frauen gefunden wurden.

Auch der unerwartet niedrige Blutfuß der dominanten Arteria uterina gegenüber dem der nicht-dominanten Seite bei den älteren Frauen wäre mit einer Zunahme der Blutviskosität, die in Abhängigkeit zum Östrogen/Progesteron-Verhältnis nachgewiesen werden konnte [Solerte 1991], über den oben angeführten Shuntmechanismus der genitalen Gefäßanastomose [Kunz 1989] und der nachgewiesenen höheren Östrogenkonzentration auf der dominanten Seite [Baird 1974, DeZirega 1980] zu erklären.

Die Blutviskosität nimmt zur mittlutealen Phase im Zusammenhang mit der ansteigenden Progesteronkonzentration signifikant ab und wird somit als Gegenspieler zur Vasodilatation irrelevant, so dass zwanglos erklärt werden kann, warum sich der Altersunterschied in allen drei Gefäßen zum perioovulatorischen Zeitpunkt deutlicher als in der mittlutealen Phase bemerkbar machte. Der auf der nicht-dominanten Seite unerwartet höhere Blutfluss zur Ovulation wurde durch eine mittluteale Blutflusszunahme der dominanten Seite relativiert.

Die Relevanz des Viskositätseinflusses wird durch eine im Jahr 1999 veröffentlichte Doppel-Blind-Studie zusätzlich untermauert [Rubenstein 1999]. In der Untersuchung wurden 298 infertile Frauen (35,6 \pm 4,1 Jahre) im Rahmen einer IVF-Behandlung zur Hälfte mit Low-dose-Aspirin behandelt. Die so behandelten Frauen zeigten gegenüber der mit Placebo behandelten Kontrollgruppe eine signifikant erhöhte Durchblutung sowohl in den intraovariellen als auch in den größeren uterinen Gefäßen. Infolge des Einflusses des Aspirins, das eine Verminderung der Plättchenaggregation verursacht, wird der Blutviskosität entgegengewirkt.

Die Reduktion der Vasodilatation als Hauptregulationsmechanismus der Blutflussänderung bei nachgewiesener Complianceabnahme peripherer Gefäße prämenopausaler Frauen [Bulpitt 1999], spricht für die große Wahrscheinlichkeit der in dieser Arbeit gefundenen Ergebnisse.

Das Ergebnis der deutlich reduzierten Änderung der Blutflussgeschwindigkeit während des Menstruationszyklus im prämenopausalen Alter lässt bei sehr geringer Größe des Probandin-

nenkollektives nur eine eingeschränkte Schlussfolgerung und Übertragung auf die Gesamtheit der weiblichen Bevölkerung zu.

5.3.5. Mögliche Auswirkungen auf die Fertilität im fortgeschrittenen Reifealter

Die Regulation der Durchblutung der Reproduktionsorgane im weiblichen Becken dient nicht nur, wie in anderen vaskulären Systemen des Organismus, der Aufrechterhaltung der Homöostase, sondern auch der Sicherung der Reproduktionsfähigkeit. Goswamy war einer der ersten, der den transabdominell ermittelten Blutflussunterschied in der Arteria uterina als möglichen Grund für eine Infertilität ansah [Goswamy 1988]. Diese Zusammenhänge sind in den letzten Jahren bis heute vermehrt Inhalt der In-Vitro-Fertilisationsforschung (IVF-Forschung). Es konnten eindeutige Korrelationen zwischen der Prognose der Infertilität und der mangelnden Durchblutung der uterinen [Steer 1994, Tohma 1997], der extra-ovariellen [Tinkanen 1994b] und der follikulären Gefäße [Nargund 1996] nachgewiesen werden.

Die in dieser Arbeit fehlenden periovulatorischen Blutflusszunahmen während des physiologischen Menstruationszyklus der prämenopausalen Frauen sind in Zusammenhang mit der deutlich zunehmenden Infertilität im Alter [Menken 1986] zu diskutieren. Aussagen zu bestimmten Altersgrenzen in Hinsicht auf die Infertilität wurden hauptsächlich aus den Resultaten der Studien zur IVF gewonnen [Ezra 1993, Tan 1990, Schwartz 1982]. Die Auswertung aller weltweiten IVF-ET(Embryo-Transfer)-Studien von 1989 zeigte eine deutlich reduzierte Erfolgsrate, definiert an den Lebendgeburten pro transferierten Zyklus, von 5,8% der über 40jährigen Frauen gegenüber 18,6% der unter 35jährigen Frauen [Ezra 1993]. Eine abnehmende Erfolgsrate wurde aber schon während des 35.-40. Lebensjahr bei Frauen beobachtet, die sich aufgrund einer Azoospermie einer IVF unterzogen [Tan 1990, Schwartz 1982]. Es werden auf hormoneller und organischer Ebene unterschiedliche Ursachen diskutiert [Gosden 1994]. Langjährig umstritten ist der Einfluss der uterinen und ovariellen Faktoren an der altersbedingten Infertilität [Meldrum 1993]. Unbestritten ist der Einfluss der Abnahme der Oozyten-Qualität im fortgeschrittenen Reifealter [Richarson 1995, Seibel 1985]. Diese Verantwortung hierfür wird einerseits dem reduzierten Entwicklungspotential der langjährig in der Prophase der ersten meiotischen Reifeteilung verharrenden Oozyten und andererseits den Schäden auf chromosomaler Ebene durch die kumulative Toxinschädigung zugesprochen. Bei Ratten konnten bei gleicher toxischer Strahlung deutlich höhere chromosomale Abberationen in Oozyten alter Tiere im Vergleich zu Jungtieren gefunden werden [Searle 1985].

In klinischen Studien konnten die Erfolgsraten der IVF-Behandlungen durch Donator-Oozyten von jungen Frauen bei den über 40-jährigen Frauen immens gesteigert werden [Navot 1991/1994, Sauer 1990]. Als ein beeinflussender Faktor wird immer wieder auf die Angiogenese des präovulatorischen Follikels und des Corpus luteums hingewiesen [Hazzard 2000].

In einer einmaligen Studie konnte Van Blerkom mit seiner Arbeitsgruppe die direkte Auswirkung der perifollikulären Durchblutung auf die Konzentration gelösten Sauerstoffs im Follikel sowie der Anomalität der Chromosomen nachweisen [Van Blerkom 1997]. Er konnte sowohl den VEGF (vascular endothelial growth factor), als auch den sonographisch gemessenen perifollikulären Blutfluss als sichere Indikatoren für die perifollikuläre Angiogenese sowie die Regulation der intrafollikulären Sauerstoff-Konzentration identifizieren. In einer Untersuchung der Follikelflüssigkeiten von mehr als 1000 humanen Follikeln fand man in den Oozyten mit niedriger Sauerstoffkonzentration eine extreme Häufung an Abnormitäten in der Organisation der chromosomalen Metaphasenebene, die eine normale Embryoentwicklung im frühesten Stadium verhinderten. Auch Oozyten mit zytoplasmatischen Defekten und multinukleären Blastomeren stammten von deutlich hypoxischen Follikeln.

Somit wurde durch Van Blerkom et al. erstmals der akute Durchblutungsmangel im Menstruationszyklus während der Follikulogenese als Faktor chromosomaler Aberrationen nachweisbar verantwortlich gemacht. Die Relevanz dieser Aussage für die Fertilität wird durch die Doppel-Blind-Studie von Rubenstein [Rubenstein 1999] deutlich. In den Untersuchungen konnte durch eine Low-dose-Aspirin-Therapie eine verbesserte ovarielle und uterine Durchblutung mit nachfolgend extremer Erhöhung der Embryoimplantation und den Schwangerschaften erreicht werden.

Die fehlende periovulatorische Durchblutungszunahme in der Altersgruppe der prämenopausalen Frauen in dieser Arbeit könnte unter der Annahme einer Chromosomen-Aberration, basierend auf einer nicht ausreichenden Durchblutung des Follikels, einen zusätzlichen Faktor der im Alter erhöhten Infertilität darstellen. Unterstützend sind die Ergebnisse der Studiengruppe Chiang et al. [Chiang 2000], die bei Frauen über 40 Jahren mit hohen Pulsatility-Indizes in den uterinen Gefäßen deutlich schlechtere Schwangerschaftsraten nachweisen sowie bei Erhöhung der uterinen Durchblutung bessere Raten erreichen konnten.

Um allgemeingültige Aussagen zum Einfluss periovulatorischer Minderdurchblutungen auf die zunehmende „unerklärbare Fertilität“ der Frauen über 40 Jahren machen zu können, wären Untersuchungen an größeren Kollektiven und Frauen mit „unerklärbarer Fertilität“ notwendig.

6. Zusammenfassung und Ausblick

In der vorliegenden Arbeit, in der nach einem standardisierten Synchronisationsschema Doppler-sonographische Untersuchungen während des Menstruationszyklus in den Arteriae uterinae, Arteriae ovaricae sowie in den Follikel-/Corpus luteum-Gefäßen bei 17 Frauen unterschiedlichen Reifealters durchgeführt wurden, sollte die Durchblutung der Reproduktionsorgane als ein möglicher Aspekt der Fertilität im Alter untersucht und diskutiert werden.

In dieser Arbeit konnten mittels der mittleren Blutflussgeschwindigkeit v_{mean} sehr charakteristische und vergleichbare Blutflusskurven in den Altersgruppen der 20-25- und 30-35jährigen Frauen nachgewiesen werden. Diese waren in allen Gefäßen, vor allem auf der dominanten Seite (Seite des sprungreifen Follikels), durch signifikante periovulatorische Anstiege der Blutflussgeschwindigkeiten charakterisiert. In den dominanten Arteriae uterinae konnten nach postovulatorischen Abfällen signifikante mittluteale Anstiege der Blutflussgeschwindigkeiten registriert werden. Die parallelen Kurvenverläufe der nicht-dominanten Arteriae uterinae zeigten dagegen keine signifikanten Veränderungen. Die periovulatorischen und mittlutealen Blutflussgeschwindigkeiten lagen auf den dominanten Seiten im Vergleich zu den nicht-dominanten Seiten deutlich höher.

Bei parallelen Kurvenverläufen fanden sich in den dominanten Arteriae ovaricae und den Follikelgefäßen nach präovulatorischen Anstiegen signifikant erhöhte Blutflüsse während der gesamten Lutealphase im Vergleich zur Follikelphase. Auf der nicht-dominanten Seite der Arteriae ovaricae fehlten diese präovulatorischen Geschwindigkeitszunahmen. Die Blutflussgeschwindigkeiten der dominanten Seiten lagen während der gesamten Lutealphase signifikant höher.

Die Steroidhormone Östradiol und Progesteron sowie das gonadotrope Hormon LH nehmen durch rezeptorvermittelte Mediatoreninduktion eine bedeutende Stellung in der Regulation der Durchblutung ein. Es konnten hier eindeutige Zusammenhänge zwischen den Konzentrationen dieser Hormone und der Durchblutung in den Arteriae ovaricae sowie Follikelgefäßen sowohl in der Follikel- als auch in der Lutealphase nachgewiesen werden. Dies weist auf die enge lokale Beziehung des Wirkungs- und Bildungsortes hin. Der Zusammenhang zwischen den uterinen Blutflussgeschwindigkeiten und den Hormonkonzentrationen erwies sich als nicht signifikant. Allerdings zeigten sich zeitliche Zusammenhänge zwischen den Maxima der Hormonkonzentrationen und denen der Blutflussgeschwindigkeiten in den dominanten Arteriae uterinae der beiden jüngeren Altersgruppen.

Die charakteristischen periovulatorischen Anstiege der Blutflussgeschwindigkeiten aller hier untersuchten Gefäße konnten bei den 40-45jährigen Frauen in dieser Arbeit nicht gefunden werden. Mittluteale Blutflusszunahmen der uterinen Gefäße sowie die höheren Blutflussniveaus der intra- und extraovariellen Gefäße in der Lutealphase im Vergleich zur Follikelphase deuteten sich in der Tendenz an, aber ohne Signifikanz. Einzig konnte der Nachweis der höheren Blutflussgeschwindigkeit in der dominanten Arteria ovarica im Vergleich zur nicht-dominanten während der Lutealphase geführt werden. Es waren bis auf einzelne Ausnahmen keine signifikanten

Korrelationen zwischen den Hormonkonzentrationen und den Blutflussgeschwindigkeiten nachweisbar.

Die vorliegenden Ergebnisse der 40-45jährigen Frauen können auf mögliche altersbedingte Funktionsstörungen in der Durchblutung der Reproduktionsorgane hinweisen. Die Hormonkonzentrationen waren vergleichbar mit denen der beiden jüngeren Altersgruppen. Bei fehlender Korrelation zu den gemessenen Blutflussgeschwindigkeiten ist die mehrfach beschriebene altersbedingte Reduktion der peripheren Gefäßcompliance als Ursache zu diskutieren.

Vor dem Hintergrund der in Studien nachgewiesenen eingeschränkten Oozytenqualität und -lebensfähigkeit bei einem Sauerstoffdefizit zum periovulatorischen Zeitpunkt können die Ergebnisse einen neuen Aspekt in der altersbedingten Fertilitätsdiskussion darstellen.

Jedoch lässt die geringe Größe der Untersuchungsgruppen bei bekannter interindividueller Durchblutungsvarianz nur eingeschränkte Schlussfolgerungen und Übertragungen auf die Gesamtheit der weiblichen Bevölkerung zu. Für weitergehende und gesicherte Aussagen wären Untersuchungen an größeren Gruppen notwendig.

In den Untersuchungen der zyklischen Blutflussänderungen dieser Arbeit fanden sich in der Gegenüberstellung des semiquantitativen Messparameters Pulsatility-Index (PI) und des quantitativen Parameters der mittleren Blutflussgeschwindigkeit (v_{mean}) widersprüchliche Ergebnisse. In unterschiedlichen experimentellen Studien wurde nachgewiesen, dass bei der Nutzung der semiquantitativen Parameter Blutflussveränderungen nicht linear erfasst werden. Als geeigneter Messparameter in diesen Studien erwies sich die zur geflossenen Blutmenge direkt proportionale mittlere Blutflussgeschwindigkeit v_{mean} , durch deren Verwendung alle Blutflusserhöhungen und -verminderungen quantitativ korrekt wahrgenommen wurden. Durch theoretische Überlegungen, die im Anhang dieser Arbeit vorgestellt werden, konnte unterstützend aufgezeigt werden, dass die Resistance- und Pulsatility-Indices als nicht-proportionale Messparameter von Blutflussveränderungen keine geeigneten Messparameter zur Untersuchung dieser Fragestellung darstellen.

In dem theoretischen Ansatz wurden die auf systolische und diastolische Spektralkurvenveränderungen sowie auf die Variation der Herzzykluslänge zurückzuführenden Beiträge an den Blutflussveränderungen getrennt betrachtet.

Mit der Überlegung, Blutflussveränderungen über systolische und diastolische Veränderungen der Spektralkurve und ihres Verhältnisses zueinander als neue Kenngröße zu charakterisieren, bieten eventuell zusätzliche Möglichkeiten zur Interpretation von Blutflussänderungen und Aspekte mit tieferen Einblicken in die Durchblutungsphysiologie von Menstruationszyklen. Es können sich daraus weitere Erklärungsansätze von Infertilität mit zunehmendem Alter ergeben.

7. Literatur

- Adeo A.R., Landgren B.M., Diczfalusy E.** (1981): Studies ovarian and ovarian steroids at different phases of the menstrual cycle: a comparative assessment of the circadian variation in steroid and lutropin levels during the follicular periovulatory and luteal phase. *Contraception* 23: 407-424
- Aguado L. I., Ojeda S.R.** (1984): Ovarian adrenergic nerves play a role in maintaining preovulatory steroid secretion. *Endocrinology* 114: 1944-1946
- Agrawal R., Conway G. S., Sladkevicius P., Payne N.N., Bekir J., Campbell S., Tan S.L., Jacobs H.S.** (1999): Serum vascular endothelial growth factor (VEGF) in the normal menstrual cycle: association with changes in ovarian and uterine Doppler blood flow. *Clin. Endocrinology* 50: 101-106
- A.I.U.M.** (1996): American Institute of Ultrasound in Medicine (A.I.U.M.) 40th annual convention. New York, New York, USA. March 17-20, Abstracts. *J. Ultrasound. Med.* 15(3 Suppl): S1-117
- Albrand C.** (1994): Transvaginale Doppler-Blutflussmessungen in der A.iliaca interna, der A.uterina und der A.ovarica im Verlauf physiologischer und pathologischer Spontanzyklen, Dissertation, Marburg
- Allen J., Hansen V., Maigaard S., Andersson K.E., Forman A.** (1988): Effects of some neurotransmitters and prostanoids on isolated human intracervical arteries. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 158: 637-641
- Anteby E.Y., Hurwitz A., Korach O., Revel, A. Simon A., Finci-Yeheskel Z., Mayer M., Laufer N.** (1996): Human follicular nitric oxide pathway: relationship to follicular size, oestradiol concentrations and ovarian blood flow. *Hum. Reprod.* 11(9): 1947-1951
- Aoki R., Natori M., Sakaida M., Yoshida J., Ito K., Iizuka R., Morisada M.** (1988): Transvaginal follicular measurement in spontaneously ovulating women in different age groups does aging affect the follicular size? *Acta Obstet. Gynecol. Jpn.* 40(8): 1335
- Avasthi P.S., Greene E.R., Voyles W.F., Eldridge M.W.** (1984): A comparison of Echo-Doppler and Electromagnetic Renal Blood Flow Measurements. *J. Ultrasound Med.* 3: 213-218
- Baird D.T., Fraser I.S.** (1974): Blood Production and Ovarian Secretion Rates of Estradiol-17 β and Estrone in Women Throughout the Menstrual Cycle, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 38: 1009-1017
- Bakos O., Lundkvist O., Wide L., Bergh T.** (1994): Ultrasonographical and hormonal description of the normal ovulatory menstrual cycle. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 73(10): 790-796
- Barber H.R.K.** (1994): The postmenopausal ovary. In: Kurjak A., editor *Ultrasound and the ovary*. London: Parthenon Publishing 231-234
- Batista M.C., Cartledge T.P., Zellmer A.W., Merino M.J., Axiotis C., Bremner W.J., Nieman L.K.** (1995): Effects of aging on menstrual cycle hormones and endometrial maturation. *Fertil. Steril.* 64(39): 492-499
- Battaglia C., Regnani G., Giulini S., Genazzani A.D., Genazzani A.R. Volpe A.** (2000): Polycystic ovary syndrome: a new ultrasonographic and color Doppler pattern. *Gynecol. Endocrinol.* 14(69): 417-424
- Battaglia C., Artini P.G., Genazzani A.D., Sgherzi M.R., Salvatori M., Giulini S., Volpe A.** (1996): Color Doppler analysis in lean and obese women with polycystic ovary syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 7(5): 342-6
- Battaglia C., Artini P.G., D'Ambrogio G., Galli P.A., Genazzani A.R.** (1994): Uterine and ovarian blood flow measurements. Does full bladder modify the flow resistance? *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* (73): 716-718
- Battaglia C., Laroccca E., Lanzani A., Valentini M., Genazzani A.R.** (1990): Doppler ultrasound studies of uterine arteries in spontaneous and IVF stimulated cycles. *Gynecol. Endocrinol.* 4: 245-250
- Beers W.H.** (1975): Follicular plasminogen and plasminogen activator and the effect of plasmin on ovarian follicular wall. *Cell* 6: 379-386

- Benninghoff A.** (1985): Makroskopische und mikroskopische Anatomie des Menschen, Fleischhauer K., Staubesand K., Zenker W. (Hrsg.), Bd. 2, S.101-104, 536-538. München, Wien, Baltimore: Urban&Schwarzenberg Verlag
- Bland J.M., Altman D.G.** (1987): Statistical methods for assessing agreements between two methods of clinical measurement. *Lancet* i: 307-310
- Bomse-Helmreich O., Gougeon A., Thebault A., Saltarelli D., Milgrom E., Frydman R.** (1979): Healthy and atretic human follicles in the preovulatory phase: differences in evolution of follicular morphology and steroids content of follicular fluid. *J. Clin. Endocrinol. Met.* 48: 686-694 ab. MTP Press, Lancaster, 119-139
- Bonilla-Musoles F., Marti M.C., Ballester M.J., Raga, F., Osborne N.G.** (1995): Normal uterine arterial blood flow in postmenopausal women assessed by transvaginal color Doppler sonography: the effect of hormone replacement therapy. *J. Ultrasound. Med.* 14(7): 497-501
- Bourne T.H., Hagestrom H., Hahlin M., Josefsson B., Granberg S., Hellberg P., Hamberger L., Collins W.P.** (1996a): Ultrasound studies of vascular and morphological changes in the corpus luteum during the menstrual cycle. *Fertil. Steril.* 65: 753-758
- Bourne T.H., Hagestrom H., Hahlin M., Josefsson B., Granberg S., Hellberg P., Hahlin M., Hamberger L., Collins W.P.** (1996b): Ultrasound studies of vascular and morphological changes in the human uterus after a positive self-test for urinary luteinizing hormone surge. *Hum. Reprod.* 11:369-75
- Bourne T.H., Jurkovic D., Waterstone J., Campbell S., Collins W.P.** (1991): Intrafollicular blood flow during human ovulation. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 1: 63-69
- Bourne T.H., Hillard T.C., Whitehead M.I., Crook D., Campbell S.** (1990): Oestrogens, arterial status, and postmenopausal women. *Lancet* 335: 1471- 1472
- Bourne T., Campbell S., Steer C., Whitehead M.I., Collins W.P.** (1989): Transvaginal colour flow aging: a possible new screening technique for ovarian cancer. *Br. Med. J.* 299(6712):1367-70
- Brannstrom M., Zackrisson U., Hagstrom H.G., Josefsson B., Granberg S., Collins W.P., Bourne T.** (1998): Preovulatory change of blood flow in different regions of the human follicle. *Fertil. Steril.* 69(3): 435-42
- Breckwoldt M., Keck C.** (1994a): Anatomie der weiblichen Geschlechtsorgane. In: Dudenhausen J.W., Schneider H.P.G. (Hrsg.): *Frauenheilkunde und Geburtshilfe*, S.7-14. Berlin; New York: de Gruyter
- Breckwoldt M., Keck C.** (1994b): Hormonale Regulation der Fortpflanzungsfunktion. In: Dudenhausen J.W., Schneider H.P.G. (Hrsg.): *Frauenheilkunde und Geburtshilfe*, S.25-28. Berlin; New York: de Gruyter
- Breckwoldt M., Keck C.** (1994c): Physiologie der Ovarialfunktion. In: Dudenhausen J.W., Schneider H.P.G. (Hrsg.): *Frauenheilkunde und Geburtshilfe*, S.14-18. Berlin; New York: de Gruyter
- Brennecke R.** (1994): Grundlagen der Doppler- und Farbdoppler-Echokardiographie. In: Erbel R.(Hrsg.): *Echokardiographie. Vol.1; S.1-27.* Frankfurt a.M.: pmi-Verlagsgruppe
- Brown B.W., Emery M.J., Mattner P.E.** (1980): Ovarian arterial blood velocity measured with Doppler ultrasonic transducers in conscious ewes. *J. Reprod. Fert.* 58: 295-300
- Bulpitt C.J., Rajkumar C., Cameron J.D.** (1999): Vascular compliance as a measure of biological age. *J.Am. Geriatr. Soc.* 47: 657-63
- Burden H.B.** (1972): Adrenergic innervation in ovaries of the rat and guinea pig. *Am. J. Anat.* 133:455
- Burdock E.I., Fleiss J.L., Hardesty A.S.** (1963): A new view of interobserver agreement. *Pers. Psychol.* 16: 373-384
- Campbell S., Bourne T.H., Waterstone J., Reynolds K., Crayfords T.J.B., Jurkovic D.** (1993): Transvaginal color flow imaging of the periovulatory follicle. *Fertil. Steril.* 60 :433-438
- Cano F., Simón C., Remohí J., Pellicer A.** (1995): Effect of aging on the female reproductive system: evidence for a role of uterine senescence in the decline in female fecundity, *Fertil. Steril.* 64(3): 584-589

- Carandente F., Angeli A., Candiani G.B., Crosignani P.G., Dammacco F., DeCecco L., Marrama P., Massobrio M., Martini L.** (1989): Rhythms in the ovulatory cycle. 2nd: LH, FSH, estradiol and progesterone. *Chronobiologia* 16(4):353-363
- Cavender C.V., Murdoch W.J.** (1988): Morphological studies of the microcirculatory system of periovulatory ovine follicles. *Biol. Reprod.* 39: 163-71
- Chaoui R., Bollmann R.** (1994): Fetal color Doppler echocardiography. Part 1: General principles and normal findings. *Ultraschall Med.* 15(3): 100-104
- Chegini N., Lei Z.M., Rao Ch.V., Hansel W.** (1991): Cellular distribution and cycle phase dependency of gonadotropin and eicosanoid binding sites in bovine corpora lutea. *Biol. Reprod.* 45: 506-13
- Chiang C.H., Hsieh T.T., Chang M.Y., Shiau C.S., Hou H.C., Hsu J.J., Soong Y.K.** (2000): Prediction of pregnancy rate of in vitro fertilization and embryo transfer in women aged 40 and over with basal uterine artery pulsatility index. *J. Assist. Reprod. Gent.* 17(8): 409-414
- Collins W.P.** (1991a): The evolution of reference methods to monitor ovulation. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 165: 1994-6
- Collins W.P., Jurkovic D., Bourne T., Kurjak A., Campbell S.** (1991b): Ovarian morphology, endocrine function and intra-follicular blood flow during the periovulatory period. *Hum. Reprod.* 3: 319-324
- Cramer D.W., Barbieri R.L., Xu H.** (1994): Determinants of basal follicle-stimulating hormone levels in premenopausal women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 79:1105-9
- Damber J.E., Cajander S., Gafvels M., Selstam G.** (1987): Blood Flow changes and vascular appearance in preovulatory follicles and corpora lutea in immature, pregnant mare's serum gonadotropintreated rats. *Biol. Reprod.* 37: 651-658
- Daya S.** (1989): Optimal time in the menstrual cycle for serum progesterone measurement to diagnose luteal phase defects. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 161: 1009-1011
- Deane C.** (1995a): Doppler ultrasound : physical principles. In: Harrington K., Campbell S. (eds.): *A Colour Atlas of Doppler Ultrasonography in Obstetrics*, 1.Ed. S.1-15 London ect.
- Deane C., Harrington K.** (1995b): A practical Approach to obtaining optimum Doppler signals. In: Harrington K., Campbell S. (eds.): *A Colour Atlas of Doppler Ultrasonography in Obstetrics*, 1.Ed. S.16-25. London ect.: Edwards Arnold
- Deichert U., Buurman C.** (1995): Transabdominal Doppler-sonographic measurements of blood flow differences in the main pelvic arteries during physiological spontaneous ovarian cycles. *Hum. Reprod.* 10(6): 1531-36
- Deichert U., Daume E.** (1993a): Zyklische Veränderungen am Uterus. In: Deichert U., Duda V., Schließ R. (Hrsg.): *Funktionelle Sonographie in der Gynäkologie und Reproduktionsmedizin*, 1. Ed. S. 43-69. Berlin, Heidelberg usw.: Springer-Verlag
- Deichert U., Daume E.** (1993b): Zyklische Veränderungen am Ovar. In: Deichert U., Duda V., Schließ R. (Hrsg.): *Funktionelle Sonographie in der Gynäkologie und Reproduktionsmedizin*, 1. Ed. S. 71-128. Berlin, Heidelberg usw.: Springer-Verlag
- Deichert U., Hackelöer B.J., Sturm G., Daume E.** (1987): Das Corpus luteum im Ultraschallbild und seine endokrine Funktion. *Geburts. und Frauenheilk.* 47: 308-315
- Deichert U.** (1989): Endokrinologische und sonographische Untersuchungen zur Corpus-Luteum-Funktion. *Habilitationsschrift*, Marburg
- Deutinger J., Reinthaller A., Bernaschek G.** (1989): Transvaginal pulsed Doppler measurement of blood flow velocity in the ovarian arteries during cycle stimulation and after follicle puncture. *Fertil. Steril.* 51: 466-470
- DeZiegler D., Bessis R., Frydman R.** (1991): Vascular resistance of uterine arteries: physiological effects of estradiol and progesterone. *Fertil. Steril.* 55(4): 775-79

- DeZigera G.S., Marut E.L., Turner C.K., Hodgen G.D.** (1980): Asymmetrical ovarian Function during Recruitment and Selection of the Dominant Follicle in the Menstrual Cycle of the Rhesus Monkey. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 51:698-701
- Dhamarajan A.M., Bruce N.W., Meyer G.T.** (1985): Quantitative ultrastructural characteristics relating transport between luteal cell cytoplasm and blood in the corpus luteum of pregnant rat. *Am. J. Anat.* 172: 87
- Dören M., Süselbeck B., Schneider H.P., Holzgreve W.** (1997): Uterine perfusion and endometrial thickness in postmenopausal women on long-term continuous combined estrogen and progestogen replacement. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 9(2): 113-19
- Dynarowicz I., Watkowski T.** (1993): Influence of estradiol-17 beta and progesterone on catechol-O-methyltransferase and monoamine oxidase activities in uterine artery and myometrium of ovariectomized pigs. *Arch. Vet. Pol.* 33: 29-37
- Eik-Nes S.H., Marsal K., Kristoffersen K.** (1984): Methodology and basic problems related to blood flow studies in the human fetus. *Ultrasound Med Biol.* 10(3): 329-37.
- Eik-Nes S.H., Marsal K., Brubakk A.O., Kristofferson K., Ulstein M.** (1982): Ultrasonic measurement of human fetal blood flow. *J. Biomed. Eng.* 1982 4(1): 28-36
- Eik-Nes S.H., Marsal K., Kristofferson K.** (1984): Methodology and basic problems related to blood flow studies in the human fetus. *Ultrasound Med. Biol.* 10: 329-337
- Engmann L., Sladkevicius P., Agrawal R., Bekir J., Campbell S., Tan S.L.** (1999): The pattern of changes in ovarian stromal and uterine artery blood flow velocities during in vitro fertilization treatment and its relationship with outcome of the cycle. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 13(1): 26-33
- Espey L.L.** (1974): Ovarian proteolytic enzymes and ovulation. *Biol. Reprod.* 10: 216-35
- Ezra Y., Schenker G.** (1993): Appraisal of in vitro fertilization. *Eur. J. Obstet. Gyn. and Re:prod. Bio.* 48: 127-33
- Farley D.B., Ford S.P.** (1992): Evidence for declining extracellular calcium uptake and protein kinase C activity in the uterine arterial smooth muscle during gestation in gilts. *Biol. Reprod.* 46: 315-21
- Farquhar C.M., Rae T., Thomas D.C., Wadsworth J., Beard R.W.** (1989): Doppler Ultrasound in the Non-pregnant Pelvis. *J. Ultrasound Med.* 8:451-457
- Farrer-Brown G., Beilby J.O.W., Tarbit M.H.** (1970): The Blood Supply of the Uterus. *J. Obstet. Gynecol. Br. Commonw.* 77: 673-681
- Fleischer A.C.** (1991): Ultrasound imaging - 2000: assessment of utero-ovarian blood flow with transvaginal color Doppler sonography; potential clinical applications in infertility. *Fertil. Steril.* 55(4): 684-91
- Fleischer A.C., Daniel G., Rodier J., Lindsay A.M., James A.E.** (1982): Gonadotrophic monitoring of ovarian follicular development. *J. Clin. Ultrasound* 9: 275-280
- Fleischer A.C., Kalemeris G.C., Entmann S.S.** (1986): Sonographic depiction of the endometrium during normal cycles. *Ultrasound Med. Biol.* 12: 271-77
- FitzGerald D.E., Drumm J.E.** (1977): Non-invasive Measurement of the Fetal Circulation Using Ultrasound: A New Methods. *Br. Med. J.* 2:1450-1451
- Foley W.D., Erikson S.J.** (1991): Color Doppler Flow Imaging. *AJR* 156:3-13
- Ford S.P., Reynolds L.P., Farley D.B., Bhatnagar R.K., van Orden D.E.** (1984): Interaction of ovarian steroids and periarterial α 1-adrenergic receptors in altering uterine blood flow during the estrous cycle of gilts. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 150: 480-484
- Ford S.P.** (1982): Control of Uterine and Ovarian Blood Flow Throughout the Estrous Cycle and Pregnancy of Ewes, Sows and Cows. *J. Anim. Sci.* 55: 32-42
- Ford S. P., Chenault J.R.** (1981): Blood Flow to the Corpus luteum-bearing ovary ipsilateral uterine horn of cows during the oestrous cycle and pregnancy. *J. Reprod. Fert.* 62: 555-562

- Ford S.P., Weber L.J., Stormshak F.** (1977a): Response of Ovine Uterine Arteries to Nerve Stimulation After Perfusions of Prostaglandin F₂ α , Norepinephrine or Neurotransmitter Antagonists. *Endocrinology* 101: 659-665
- Ford S.P., Weber L.J., Stormshak F.** (1977b): Role of Estradiol-17 β and Progesterone in Regulating Constriction of Ovine Uterine Arteries. *Biol. Reprod.* 17: 480-483
- Gargett C.E., Rogers P.A.** (2001): Human endometrial angiogenesis. *Reproduction* 121(2): 181-186
- Geisthövel F., Klosa W., Rabold B., Schillinger H., Breckwoldt M.** (1984): Sonographische Kriterien der Ovarialfunktion in physiologischen Menstruationszyklen. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 44: 225-232
- Gill R.W.** (1978): Quantitative Blood Flow Measurement in Deep-Lying Vessels Using Pulsed Doppler with the Octoson. *Ultrasound in Med.* 4: 341-348
- Gill R.W.** (1985): Measurement of blood Flow by Ultrasound: Accuracy and Sources of Error, *Ultrasound in Med. and Biol.* 11: 625-41
- Glock J.L., Brumsted J.R.** (1995): Color flow pulsed Doppler ultrasound in diagnosing luteal phase defect. *Fertil. Steril.* 64(3): 500-504
- Gosden R.G., Faddy M.J.** (1994): Ovarian aging, follicular depletion, and steroidogenesis. *Exp. Gerontol.* 29(3-4): 265-274
- Gosling R.G., King D.H.** (1975): Ultrasonic Angiology. In: Marcus A., Adamson L. (eds.): *Arteries and Veins*, S.61-98; Churchill: Livingstone.
- Goswamy R.K., Steptoe P.C.** (1988): Doppler ultrasound studies of the uterine artery in spontaneous ovarian cycles. *Hum. Reprod.* 3: 721-726
- Goswamy R.K.** (1993): Doppler-sonographische Studien. In: Deichert U., Duda V., Schließ R. (Hrsg.): *Funktionelle Sonographie in der Gynäkologie und Reproduktionsmedizin*, S. 165-174. Berlin, Heidelberg usw.: Springer-Verlag
- Greiss F.C., Anderson S.G.** (1970): Effect of ovarian hormones on the uterine vascular bed. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 107: 829-836
- Guanes P.P., Remohi J., Gallardo E., Valbuena D., Simon C., Pelicer A.** (1996): Age does not affect uterine resistance to vascular flow in patients undergoing oocyte donation. *Fertil. Steril.* 66(2): 265-70
- Hackelöer B.J., Fleming R., Robinson H.P., Coutts J.R.T., Adam A.H.** (1979): Correlations of ultrasonic and endocrinological assessment of follicular development. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 135: 122
- Hackelöer B.J., Robinson H.P.** (1978): Ultraschalldarstellung des wachsenden Follikels und Corpus luteums im normalen physiologischen Zyklus. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* 38: 163-168
- Hansen V., Schifter S., Allen J., Maigaard S., Forman A.** (1988): Effect of human calcitonin gene-related peptide and substance P on human intracervical arteries. *Gynecol. Obstet. Invest.* 25: 258-61
- Harms P., Kurz C.S., Kreuzer G.** (1990): Diagnostische Wertigkeit quantitativer Dopplersonographie in der Schwangerschaftsüberwachung. *Ber. Gyn.* 127: 1039-1040
- Hazzard T.M., Stouffer R.L.** (2000): Angiogenesis in ovarian follicular and luteal development. *Baillieres Best. Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 14(6): 883-900
- Hee J.P., MacNaughton J., Bangah M., Zissimos M., McCloud P.I., Healy D.L., Burger H.G.** (1993): Follicle-stimulating hormone induces dose-dependent stimulation of immunoreactive inhibin secretion during the follicular phase of the human menstrual cycle. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 76(5): 1340-1343
- Higashi, Y., Sasaki S., Nakagawa K., Matsuura H., Chayama K., Oshima T.** (2001): Effect of obesity on endothelium-dependent, nitric oxide-mediated vasodilatation in normotensive individuals and patients with essential hypertension. *Am. J. Hypertens.* 14(10): 1038-1045
- Hillard T.C., Bourne T.H., Whitehead M.I., Crayford T.B., Collins W.P., Campbell S.** (1992): Differential effects of transdermal estradiol and sequential progesterone on impedance to flow within the uterine arteries of postmenopausal women. *Fertil. Steril.* 58(5): 959-63

- Hossain M.I., Lee C.S., Clarke I.J., O'Shea J.D.** (1979): Ovarian and luteal blood flow and peripheral plasma progesterone levels in cycle guinea-pigs. *J. Reprod. Fert.* 57: 167-174
- Hsu C.C., Kuo H.C., Wang S.T., Huang K.E.** (1995): Interference with uterine blood flow by clomiphene citrate in women with unexplained infertility. *Obstet. Gynecol.* 86(6): 917-21
- Hull M.G.R., Savage P.E., Bromham D.R., Ismail A.A.A., Morris A.F.** (1982): The value of single serum progesterone measurement in the midluteal phase as a criterion of a potentially cycle („ovulation“) derived from treated and untreated conception cycle. *Fertil. Steril.* 37: 355-360
- Hüneke B., Schröder H.J., Carstensen M.H., Leichtweiß H.P.** (1990): Pulsed wave Doppler velocimetry in the descending aorta of chronically instrumented fetal sheep. *J. Perinat. Med.* 18: 245-254
- Huonker M., Halle M., Keul J.** (1996): Structural and functional adaptations of the cardiovascular system by training. *Int. J. Sports Med.* 17, Suppl 3: 164-172
- Imaoka Y., Osanai T., Kamada T., Mio Y., Satoh K., Okumura K.** (1999): Nitric oxide-dependent vasodilator mechanism is not impaired by hypertension but is diminished with aging in the rat aorta. *J. Cardio-vasc. Pharmacol.* 33(5): 756-761
- Jaffe R., Abramowicz J., Ben.Aderet N.** (1987): Correlation between the Endocrine Profile of Ovulation and the Ultrasonically Detected "Double Contour" of the Preovulatory Follicle. *Gynecol. Obstet. Invest.* 24: 119-124
- Janson P.O., Damber J.E., Axén C.** (1981): Luteal blood flow and progesterone secretion in pseudo-pregnant rabbits. *J. Reprod. Fert.* 63: 491-497
- Jovanovic A., Jovanovic S., Tulic I., Grbovic L.** (1998): Predominant role for nitric oxide in the relaxation induced by vasoactive intestinal polypeptide in human uterine artery. *Mol. Hum. Reprod.* 4(1): 71-76
- Kaesemann H., Trenkel K.** (1986): Kombinierte B-Bild-Doppler-Sonographie-Messungen am In-vitro-Modell und in fetalen Gefäßen. *Z. Geburtsh. u. Perinat.* 190: 43-48
- Kato I., Toniolo P., Koenig K.L., Shore R.E., Zeleniuch-Jacquotte A., Ahkhmedkhanov A., Riboli E.** (1999): Epidemiologic correlates with menstrual cycle length in middle aged women. *Eur. J. Epidemiol.* 15(9): 809-814
- Katz V.L., Jeskins T., Haley L., Bowes W.A.** (1991): Catecholamine levels in pregnant physicians and nurses: a pilot study of stress and pregnancy. *Obstet. Gynecol.* 77(3): 338-342.
- Kiliani A.P., Rosenfeld C.R., Battaglia F.C., Makowski E.L., Meschia G.** (1973): Effect of estrogens on the uterine blood flow of oophorectomized ewes. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 115: 1045-1052
- Kimura T., Yoshida Y., Toda N.** (1992): Mechanisms relaxation induced prostaglandins on the in isolated canine uterine arteries. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 167: 1409-1416
- Klein N.A., Battaglia D.E., Clifton D.K., Bremner W.J., Soules M.R.** (1996): The gonadotropin secretion pattern in normal women of advanced reproductive age in relation to the monotropic FSH rise. *J. Soc. Gynecol. Investig.* 3(1): 27-32
- Kostrzewska A., Laudanski T., Batra S.** (1993): Effect of ovarian steroids and diethylstilbestrol on the contractile responses of the human myometrium and intramyometrial arteries. *Eur. J. Pharmacol.* 16: 127-34
- Kranzfelder D., Maurer-Schultze B.** (1989): Development of the perifollicular capillary network. Autoradiographic and morphometric studies in the rabbit ovary. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 30: 163-71
- Kremkau K.W.** (1992): Principles and instrumentations. In: Merrit, C.R.B. (ed.): *Doppler Color Imaging*, S.7-60. New York: Churchill Livingstone
- Kunz G., Herbertz M., Noe M., Leyendecker G.** (1998): Sonographic evidence for the involvement of the utero-ovarian counter-current system in the ovarian control of directed uterine sperm transport. *Hum. Reprod. Update* 4(5): 667-72
- Kupesic S., Kurjak A.** (1997a): Luteal phase defect: comparison between Doppler velocity, histological and hormonal markers. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 9(2): 105-12

- Kupesic S, Kurjak A.** (1997b): The assessment of normal and abnormal luteal function by transvaginal color Doppler sonography. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 72(1): 83-87
- Kupesic S, Kurjak A.** (1997c): The assessment of uterine and ovarian in infertile patients. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 71: 151-4
- Kupesic S.** (1996): The first three weeks assessed by transvaginal color Doppler. *J. Perinat. Medicine* 24: 301-317
- Kurjak A., Kupesic S.** (1996): Color Doppler imaging for the detection of ovarian malignancy is reliable. *Ultrasound Obstet Gynecol* 7(5): 380-3
- Kurjak A., Kupesic S.** (1995): Ovarian senescence and its significance on uterine and ovarian perfusion. *Fertil. Steril.* 64(3), 532-37
- Kurjak A., Kupesic S.** (1993): Uterine and ovarian perfusion during the periovulatory period assessed by transvaginal color Doppler. *Fertil. Steril.* 60(3): 439-43
- Kurjak A., Kupesic-Urek S., Schulman H., Zalud I.** (1991): Transvaginal color flow Doppler in the assessment of ovarian and uterine blood flow in the fertile women. *Fertil. Steril.* 56(5): 870-3
- Kurz C.S., Wosniok W., Harms P.** (1992): Clinical assessment of fetal blood velocimetry. *Gynäkol. Geburtsh. Rdsch.* 32: 215-221
- Kurz C.S., Klosa W., Graf H.P., Schillinger H.** (1985): Ultrasonic Doppler method for noninvasive determination of fetal blood flow volumes. *Ultraschall Med.* 6(2): 90-6
- Larsson H., Perrson S., Hedner P., Odeberg H., Gustafson A.** (1989): Studies on bloodviscosity during the menstrual cycle and in the postmenopausal peroid in the healthy women. *Acta. Obstet. Gynecol. Scand.* 68(6): 483-6
- Larson L., Olafsson J., Hellberg O., Brannstrom M., Selstam G., Hedin L.** (1991): Regulation of prostaglandine biosynthesis by luteinizing hormone and bradykinin in rat preovulatory follicles in vitro. *Prostaglandins* 41: 111-21
- Lee W., Novy M.J.** (1978): Effects of Luteinizing Hormone and Indomethacin on the Blood Flow and Steroidogenesis in the Rabbit Ovary. *Biol. Reprod.* 17: 799-807
- Lee S.J., Lenton E.A., Sexton L., Cooke I.D.** (1988): The effect of age on the cyclical patterns of plasma LH, FSH, oestradiol and progesterone in women with regular menstrual cycles. *Hum Reprod.* 3(7): 851-855
- Lei Z.M., Reshef E., Rao C.H.** (1993): The expression of human chorionicgonadotropin/luteinizing human receptor gen in human endometrial and myometrial blood vessels. *J. Clin. Endocrin. Metab.* 75: 651-659
- Leibermann J.R., Wiznitzer A., Glezerman M., Feldman B., Levy J., Sharoni Y.** (1993): Estrogen and progesterone receptors in the uterine artery of rats during and after pregnancy. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 51: 35-40
- Lenz S.** (1985): Ultrasound study of follicular maturation, ovulation and development of corpus luteum during normal menstrual cycles. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 64: 15-19
- Lenton E.A., Landgren B.M., Sexton L.** (1984): Normal variation in the length of the luteal phase of the menstrual cycle: identification of the short luteal defect. *Br. J. Obstet. Gynecol.* 91: 685-689
- Lessey B.A., Killiam A.P., Metzger D.A., Haney A.F., Greene G.L., Mc Charty K.S.** (1988): Immunohistochemical Analysis of Human Uterine Estrogen and Progesteron Receptors throughout the Menstrual Cycle. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 67: 334-340
- Lind L., Sarabi M., Millgard J., Kahan T., Edner M.** (1999): Endothelium-dependent vasodilation and structural and functional changes in the cardiovascular system are dependant on age in healthy subjects. *Clin. Physiol.* 19(5): 400-409
- Luciano A.A., Peluswo J., Koch E.I., Maier D., Kuslis S., Davison E.** (1990): Temporal relationship and reliability of the clinical, hormonal, and ultrasonographic indices of ovulation in infertile women. *Obstet. Gynecol.* 75(3Pt 1): 412-416

- Magness R.R., Rosenfeld C.R., Carr B.R.** (1991): Protein kinase C in uterine and systemic arteries during ovarian cycle and pregnancy. *Am. J. Physiol.* 260: E464-E470
- Marsal K., Laurin J., Lindblad A., Lingman G.** (1987): Blood Flow in the Fetal Ascending Aorta. *Semin. Perinatol.* 11: 322-334
- Marsh M.S., Bourne T.H., Whitehead M.I., Williams P.C., Campbell S.** (1994): The temporal effect of progesterone on uterine artery pulsatility index in postmenopausal woman receiving sequential hormone replacement therapy. *Fertil. Steril.* 62(4): 771-74
- Marshall J.C.** (1991): Gonadotropine releasing hormone pulses: Regulators of gonadotropine synthesis and ovulatory cycles. *Recent. Progr. Horm. Res.* 47:155-188
- Matre K., Segadal L.** (1988): Simultaneous measurement of velocity, diameter, flow and pressure in the descending aorta of cats. Evaluation of an extractable Doppler ultrasound probe for continuous monitoring of aortic blood flow. *Cardiovasc. Res.* 22: 855-863
- McNeely M.J., Soules M.R.** (1988): The diagnosis of luteal phase deficiency: a critical review. *Fertil. Steril.* 50: 1-15
- McVeigh G.E., Bratteli C.W., Morgan D.J., Alinder C.M., Glasser S.P., Finkelstein S.M., Cohn J.N.** (1999): Age-related abnormalities in arterial compliance identified by pressure pulse contour analysis: aging and arterial compliance. *Hypertension* 33(6): 1392-8
- Meldrum D.R.** (1993): Female reproductive aging- ovarian and uterine factors. *Fertil. Steril.* 59(1): 1-5
- Meldrum D.R., Tataryn I.V., Frumar A.M., Erlik Y., Lu K.H., Judd H.L.** (1980): Gonadotropins, estrogens, and adrenal steroids during the menopausal hot flash. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 50(4): 685-9
- Menken J., Trussel J., Larsel U.** (1986): Age and infertility. *Science* 233: 1389-94
- Mercé L.T., Garcés D., Barco M.J., de la Fuente F.** (1992): Intraovarian Doppler velocimetry in ovulatory, dysovulatory and anovulatory cycles. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2: 197-202
- Miyazaki T., Tanaka M., Miyakoshi K., Minegishi K., Kasai K., Yoshimura Y.** (1998): Power and colour ultrasonography for the evaluation of the vasculature of the human corpus luteum. *Hum. Reprod.* 13(10): 2836-2841
- Moller B., Rasmussen C., Lindblom B., Olovsson M.** (2001): Expression of the angiogenic growth factors VEGF, FGF-2, EGF and their receptors in normal endometrium during the menstrual cycle. *Mol. Hum. Reprod.* 7(1): 65-72
- Moran V.H., Leathard H.L., Coley J.** (2000): Cardiovascular functioning during menstrual cycle. *Clin Physiol* 20(6): 496-504
- Moutsatsou P., Sekeris C.E.** (1997): Estrogen and progesterone receptors in the endometrium. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 816: 99-115
- Murdoch W.J., Myers D.A.** (1983): Effect of treatment of estrous ewes with indomethacin on the distribution of ovarian blood to the periovulatory follicle. *Biol. Reprod.* 28: 1229-1232
- Muttukrishna S., Child T., Lockwood G.M., Groome N.P., Barlow N.P., Barlow D.H., Ledger W.L.** (2000): Serum concentrations of dimeric inhibins, activin A, gonadotrophins and ovarian steroids during the menstrual cycle in older women. *Hum. Reprod.* 15(3): 549-456
- Nargund G., Bourne T., Doyle P., Parsons J., Cheng W., Campbell S., Collins W.** (1996): Associations between ultrasound indices of follicular blood flow, oocyte recovery and preimplantation embryo quality. *Hum. Reprod.* 11(1): 109-113
- Navot D., Drews M.R., Bergh P.A., Guzman I., Karstaedt A., Scott J.R.** (1994): Age-related decline in female fertility is not due to diminished capacity of the uterus to sustain embryo implantation. *Fertil. Steril.* 61: 97-101
- Navot D., Bergh P.A., Williams M.A., Garrisi G.J., Guzman I., Sandler B., Grunfeld L.** (1991): Poor oocyte quality rather than implantation failure as a cause of age-related decline in female fertility. *Lancet* 337(8754):1375-7

Netter F.H. (1987): Genitalorgane, 2. Auflage Thieme, Stuttgart (Farbatlanten der Medizin, The Ciba Collection of medical Illustrations, vol 3.

Neulen J., Yan Z., Raczek S., Weindel K., Keck C. (1995): Human chorionic gonadotropin dependent expression of VEGF of human granulosa cells: Importance in ovarian hyperstimulation syndrome. *J. Clin. Endocrinol.* 80: 1967-1971

Nimrod C, Clapp I.J.F., Larrow R., D'Alton M., Persaud D. (1989): Simultaneous use of Doppler ultrasound and electromagnetic flow probes in fetal flow assessment. *J. Ultrasound Med.* 8: 201-205

Niswender G.D., Reimers T.J., Diekman M.A. Nett T.M. (1976): Blood Flow: a mediator of ovarian function. *Biol. Reproduction* 14: 64-81

Nitschke-Dabelstein S., Hackelöer B.J., Sturm G. (1981): Ovulation and Corpus luteum formation observed by ultrasonography. *Ultrasound Med. Biol.* 7: 33-39

Oelkers W.K.(1996): Effects of estrogens and progestogens on rennin-aldosterone system and blood pressure. *Steroids* 61(4): 166-171

O'Malley B., W. (1991): Molecular mechanism of action of steroid hormone receptor. *Recent Progr. Horm. Res.* 47:1-24

Paradisi G., Steinberg H.O., Hempfling A., Cronin J., Hook G., Shepard M.K., Baron A.D. (2001): Polycystic ovary syndrome is associated with endothelial dysfunction. *Circulation* 103(109): 1410-15

Perrot-Appianat M., Groyer-Picart M.T., Garcia E. Lorenzo F., Milgrom E. (1988): Immunocytochemical demonstration of estrogen and progesterone receptors in muscle cells of uterine arteries in rabbits and humans. *Endocrinology* 123: 1511-1519

Picker R.H., Smith D.H., Tucker M.H., Saunders D.M. (1983): Ultrasonic signs of imminent ovulation. *J. Clin. Ultrasound* 11: 1-2

Pourcelout, L. (1974): Applications Cliniques de l'Examen Doppler transcutane. In: Peronneau P. (ed): *Vélocimétrie ultrasonore Doppler.* INSERM 34: 213-240

Qu J., Thomas K. (1995): Inhibin and activin production in human placenta. *Endocr. Rev.* 16: 485-507

Reame N.E., Kelche R.P., Beitins I.Z., Yu M.Y., Zawacki C.M., Padmanabhan V. (1996): Age effects of follicle-stimulating hormone and pulsatile luteinizing hormone section across the menstrual cycle of premenopausal women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 81(4): 1512-18

Rebar R.W., Yen S.S.C. (1986): Endocrine Rhythms in gonadotropins and ovarian steroid with reference to reproductive processes. In: Kreiger, D.T. (ed.); *Endocrine Rhythms*, pp. 259-98, N.Y. Ravens Press

Report of WFUMB (1992): Symposium on safety and standardisation in medical ultrasound, *Ultrasound Med. Biol.* 18(9): 731-809

Redmer D.A., Reynolds L.P. (1996): Angiogenesis in the ovary. *Rev Reprod* 1(3): 182-92

Resnik R., Killiam A.P., Battaglia F.C., Makowski E.L., Meschia G. (1974): The Stimulation of Uterine Blood Flow by Various Estrogens. *Endocrinology* 94: 1192-1196

Reynolds S.R.M (1973).: Blood and Lymph vascular system of the ovary. In: Greep RO (ed.); *Handbook of physiology*, Sect 7, vol. II. American Physiological Society, Washington DC, pp 261-316

Rhodes R.C. 3d, Inskeep E.K. (1988): Ovarian 3'5'-cyclic adenosine monophosphate and prostaglandins: a sequential comparison of gonadotropin-stimulated events in small and large ovine follicles. *J. Anim. Sci.* 66(6): 1453-1461

Riberio C.A., Macedo T.A. (1986): Pharmacological characterization of postsynaptic alpha-adrenoreceptor in human uterine artery. *J. Pharm. Pharmacol.* 38: 600-5

Rich-Edwards J.W., Goldman M.B., Willett W.C., Hunter D.J., Stampfer M.J., Colditz G.A., Manson J.E. (1994): Adolescent body mass index and infertility caused by ovulatory disorder.

Richardson S.J., Nelson J.F. (1995): Follicular depletion during the menopausal transition. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 592: 13-20

Rosenfeld CR, White RE, Roy T, Cox BE. (2000): Calcium-activated potassium channels and nitric oxide coregulate estrogen-induced vasodilation. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 279(1): H319-28

Rossmann W.G (1991): Circadian and ultradian rhythms in gonadotropin secretion: regulation by ovarian steroids. *Geburtshilfe Frauenheilkunde* 51(8): 585-594

Rossmann W.G., Liu C.H., Laughlin G.A., Mortola J.F., Suh B.Y., Yen S.S. (1990): Relative changes in LH pulsatility during the menstrual cycle: using data from hypogonadal women as a reference point. *Clin. Endocrinol.* 32(5): 647-660

Rourke C., Hendricks P., Roth U., Brassel F., Creutzig A., Alexander K. (1992): Color and conventional image-directed ultrasonography: accuracy and sources of error in quantitative blood flow measurements. *J. Clin. Ultrasound* 20: 187-93

Rubenstein M., Marazzi A., Polak de Fried E. (1999): Low-dose aspirin treatment improves ovarian responsiveness, uterine and ovarian blood flow velocity, implantation, and pregnancy rates in patients undergoing in vitro fertilization: a prospective, randomised, double-blind placebo-controlled assay. *Fertil. Steril.* 71(5): 825-829

Rubin J.M., Bude R.O., Carson P.L., Bree R.L., Adler R.S. (1994): Power Doppler US: a potentially useful alternative to mean frequency-based color Doppler US. *Radiology* 190(3): 853-6

Ryan K.J. (1993): The endocrine pattern and control of the ovulatory cycle. In: Insler V., Lunenfeld (eds.); *Male and Female*. 2. Ed. S. 50-55. Churchill Livingstone, Edinburgh

Saarikoski S. (1986): Adrenoreceptor function in female genital tract. *Gynecol. Obstet. Invest.* 26: 56-62

Salle B., Gaucherand P., Rudigoz R.C. (1994): Transvaginal pulsed color Doppler ultrasound in the study of menstrual cycle. *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod.* 23(7): 767-71

Santolaya-Forgas J. (1992): Physiology of the menstrual cycle by ultrasonography. *J ultrasound Med.* 11(4): 139-142

Sarabi M., Millgard J., Lind L. (1999): Effect of age, gender and metabolic factors on endothelium-dependent vasodilatation: a population based study. *J. Intern. Med.* 246: 265-74

Sauer M.V., Paulson R.J., Lobo R.A. (1990): A preliminary report on oocyte donation extending reproduction potential to women over 40. *N. Engl. J. Med.* 323: 1157-1160.

Schaffer K.H. (1989): Fetale und maternale Blutflussmessungen mittels Doppler-Sonographie. Dissertation, LKA, Salzburg-Frauenklinik

Scherjon, S.A., Kok J.H., Oosting H., Zondervan H.A. (1993): Intra-observer and inter-observer reliability of PI calculated from pulsed Doppler flow waveforms in the three fetal vessels. *Br. J. Obstet. Gynecol.* 100: 134-138

Schiebler T.H., Schneider F. (1991): Weibliche Geschlechtsorgane. In: Junqueira L.C., Carneiro J. (eds.): *Histologica Basica*, 3 Ed., S.579-619. Berlin, Heidelberg, New York usw.: Springer Verlag

Schmidt W., Rühle W., Braun W., Auer L. (1988): Verlässlichkeit der Duplex-Sonographie zur nichtquantitativen Messung des Durchflusses im Vergleich zur induktiven Flussmessung- eine In-vitro-Studie. *Z. Geburtsh. u. Perinat.* 192: 19-23

Schmitt K.G., Tommaso M., Silverman N.H., Rudolph A.M. (1991): Evaluation of changes in umbilical Blood flow in the fetal lamb by doppler waveform analysis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 164: 1118-126

Schneeweiss A., Reichel R., Eppel W., Leopolder S., Kubista E., Huber J. (1994): Doppleruntersuchungen der A. uterina in spontanen ovulatorischen Zyklen von Sterilitätspatientinnen: Korrelationen zwischen den Pulsatility-Indizes und Östradiol bzw. Progesteron, Vortrag auf dem Dreiländertreffen Ultraschalldiagnostik 94 in Basel/Schweiz

Schneider K.T.M., Loos W. (1990): 12 Jahre Doppler-Sonographie in der Gynäkologie und Geburtshilfe: Rückblick und Ausblick. *Gynäkol. Rundsch.* 30(2): 108-111

Schurz B. (1990): Gynäkologische Doppler-Flussmessungen. *Gynäkol. Rundschau* 30 (2):119-120

- Searle A.G., Beechey C.V.** (1985): The influence of mating status and age on the induction of chromosome aberrations and dominant lethals in irradiated female mice. *Mutat. Res.* 147(6):357-362
- Seibel M.M., Smith D.M., Levesque L., Borton M., Taymor M.L.** (1985): The temporal relationship between the luteinizing hormone surge and human oocyte maturation. *Am. J. Obst. Gynaecol.* 142(5): 568-572
- Shnider S.M., Wright R.G., Levinson G., Roizen M.F., Wallis K.L. Rolbin S.H., Craft J.B.** (1979): Uterine blood flow and plasma norepinephrine changes during maternal stress in the pregnant ewe. *Anesthesiology* 50(6): 524-527
- Shwartz D., Mayaux M.J.** (1982): Female fecundity as a function of age: results of artificial insemination in 2193 multiparous women with azoospermic husbands. *N. Engl. J. Med.* 305: 404-406
- Sladkevicius P., Valentin L.** (1995): Reproducibility of Doppler measurements of blood flow velocity in the uterine and ovarian arteries in premenopausal women. *Ultrasound Med. Biol.* 21(3): 313-9
- Sladkevicius P.** (1994): Doppler Ultrasound studies in Gynaecology, Dissertation, p240. Malmö: university Lund.
- Sladkevicius P., Valetin I., Marsal K.** (1993): Blood flow in the uterine and ovarian arteries during the normal menstrual cycle. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 3: 199-208
- Sohn, C** (1995): Physikalische Grundlagen und Technik. In: Sohn C., Holzgreve W.(Hrsg.): *Ultraschall in Gynäkologie und Geburtshilfe*. Ed. 2; S.1-27. Stuttgart usw.: Thieme Verlag
- Solerte S.B., Fioravanti M., Magri F., Spinillo A., Guaschino S., Ferrari E.** (1991): Influence of sex hormones on hemorrheology and plasma proteins during the menstrual cycle. *Rev. Y. Fr. Gynecol. Obst.* 86(2): 139-42
- Solerte S.B., Fioravanti M., Spinillo A., Ferrari E., Guaschino S.** (1988): Association between hormonal and haemorheological changes during the menstrual cycle in healthy women. *Br. J. Obst. Gynaecol.* 95(12): 1305-1308
- Steer C.V., Williams J., Zaidi J., Campbell S., Tan S.L.** (1995): Intra-observer, inter-ultrasound transducer and intercycle variation in colour Doppler assessment of uterine artery impedance. *Hum.. Repro.* 10(2): 479-81
- Steer C.V., Tan S.L., Mason B.A., Campbell S.** (1994): Midluteal-phase vaginal color Doppler assessment of uterine artery impedance in a subfertile population. *Fertil. Steril.* 61(1): 53-8
- Steer C.V., Campbell S., Tan S.L., Crayford T., Mills C., Mason B.A., Collins W.P.** (1992): The use of transvaginal color imaging after in vitro fertilization to identify the optimum uterine conditions before embryo transfer. *Fertil. Steril.* 57: 372-76
- Steer C.V., Campbell S., Pampiglione J.S., Kingsland C.R., Mason B.A., Collins W.P.** (1990): Transvaginal colour flow imaging of uterine arteries during the ovarian and menstrual cycle. *Hum. Reprod.* 5: 391-5
- Stice S.L., Ford S.P., Rosazza J.P., van Orden D.E.** (1987): Role of 4-hydroxylated estradiol in reducing Ca²⁺ uptake of uterine arterial smooth muscle cells through potential-sensitive channels. *Biol. Reprod.* 36: 361-68
- Stolz W., Stolz M., Reinhard H., Wallwiener D., Bastert G.** (1989): Einfluss der Winkeleinstellungen und die Doppler-sonographische Blutflussmessung in der Schwangerschaft. *Ultraschall Klin. Prax.* 4: 76-82
- Stringini F. A., Scida P. A., Parri C., Viscoti A., Susini S., Genazzani A.R.** (1995): Modifications in uterine and intraovarian artery impedance in cycles of treatment with exogenous gonadotropins: effects of luteal phase support (see comment). *Fertil. Steril.* 64(1): 76-80
- Sumnaria V., Specia S., Mirk P.** (1998): Ovarian factor infertility. *Rays* 23:709-26
- Suzuki D., Sasano H., Takaya T., Yajima A., Nagura H.** (1998): Cyclic changes of vasculature and vascular phenotypes in normal human ovaries. *Hum. Reprod.* 13(4): 953-959
- Tamura H., Greenwald D.S.** (1989): Angiogenesis and its hormonal control in the corpora luteum of pregnant rat. *Biol. Reprod.* 36: 1149-1154

- Tan S.L., Zaidi J., Campbell S., Doyle P., Collins W.** (1996): Blood flow changes in the ovarian and uterine arteries during the normal menstrual cycle. *Am. J. Obstet. Gynaecol.* 175: 625-31
- Tan S.L., Steer C., Royston P., Rizk B., Mason B.A., Campbell S.** (1990): Conception rates and in-vitro fertilization. *Lancet* 335: 299
- Tekay A., Jouppila P.** (1996): Intraobserver reproducibility of transvaginal Doppler measurements in uterine and intraovarian arteries in regularly menstruating women. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 7(2): 129-34
- Te Velde E.R., Scheffer G.J., Dorland M., Broekmans F.J., Fauser B.C.** (1998): Development and endocrine aspects of normal ovarian aging. *Mol. Cell. Endocrinol.* 145(1): 67-73
- Tessler F.N., Kimme-Smith C., Sutherland M.L., Schiller V.L., Perella R.R., Grant E.G.** (1990): Inter- and Intra-observer Variability of Doppler Peak Velocity Measurements: An In-Vitro-Study. *Ultrasound Med. Biol.* 16: 653-657
- Testart J., Frydman R.** (1986): Minimum time lapse between luteinizing hormone surge or human chorionic gonadotropin administration and follicular rupture. *Fertil. Steril.* 37: 50
- Thaler I., Mannor D., Brandes J., Rottem S., Timor-Tritsch I.E., Brandes J., Itskovitz J.** (1990a): Hemodynamic Evaluation of the Female Pelvic Vessels Using a High-Frequency Transvaginal Image-Directed Doppler System. *J. Clin. Ultrasound* 18: 364-369
- Thaler I., Mannor D., Brandes J., Rottem S., Brandes J., Itskovitz J.** (1990b): Basic principles and clinical applications of transvaginal Doppler duplex system in reproductive medicine. *J. In Vitro Fertil. Embryo Transfer.* 7: 74-85
- Thoma, H., Hasegawa I., Sekizuka N., Tanaka K.** (1997): Uterine blood flow. Assessment in an intrauterine insemination program for unexplained infertility. *J. Reprod. Med.* 42(8): 463-466
- Thompson R.S., Trudinger B.J., Cook C.M.** (1986): A comparison of Doppler ultrasound Waveform Indices in the Umbilical Artery. - I. Indices Derived from the Maximum Velocity Waveform. *Ultrasound in Med. and Biol.* 12: 835-844
- Tinkanen H., Kujansuu E., Laippala P.** (1995): The association between hormone levels and vascular resistance in uterine and ovarian arteries in spontaneous menstrual cycle - a Doppler ultrasound study. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 74(4): 297-301
- Tinkanen H.** (1994a): The role of vascularisation of the corpus luteum in the short luteal phase studied by Doppler ultrasound. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 73(4): 321-23
- Tinkanen H., Kujansuu E., Laippala P.** (1994b): Vascular resistance in uterine and ovarian arteries: its association with infertility and the prognosis of infertility. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 57(2): 111-15
- Toth.P., Li X., Rao V.C., Lincoln R.S., Sanfilippo S.J., Spinnato J.A., Yussman M.A.** (1994): Expression of functional human chorionic gonadotropin/human luteinizing hormone receptor gene in human uterine arteries. *J. Clin.Endocrinol. Metab.* 79(1): 307-15
- Travis J.C., Dewhurst P.B.** (1984): Clinical Radioimmunoassay. Choriogonadotropin: now you see it - now you don't. *Clin. Chem.* 30(2): 334-5.
- Tuck M.L., Stern N., Sowers J.R.** (1985): Enhanced 24-hour norepinephrine and renin secretion in young patients with essential hypertension: relation with circadian pattern of arterial blood pressure. *Am. J. Cardiol.* 55: 112-115
- Vagnoni K.E., Shaw C.E., Phernetton T.M., Meglin B.M., Bird I.M., Magness R.R.** (1998): Endothelial vasodilator production by uterine and systemic arteries. III. Ovarian and estrogen effects on NO synthase. *Am. J. Physiol.* 275(5 Pt 2): H1845-1856
- Valentin L., Sladekevicius P., Bland M.** (2001): Intraobserver reproducibility of Doppler measurements of uterine artery blood flow velocity in premenopausal women. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 17(5): 431-433
- Van Blerkom J., Antczak M., Schrader R.** (1997): The developmental potential of the human oocyte is related to the dissolved oxygen content of follicular fluid: association with vascular endothelial growth factor levels and perifollicular blood flow characteristics. *Hum. Reprod.* 12(5): 1047-55

- Van Nord-Zaastra B.Y., Looman C.W.N., Alsbach H., Jabena J.D.F., Te Velde E.R., Karbaat J.** (1991): Delaying child bearing: effect on age of fecundity and outcome of pregnancy. *Br. Med. J.* 302: 1361-5
- Veille J. C., Tavill M., Sivakoff M., Cohen I., Ben-Ami M., Yang Y.C., Jovkowski V.** (1989): Evaluation of pulsed Doppler echocardiography for measurement of aortic blood flow in the fetal lamb. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 161: 1610-1614
- Vijayakumar R., Walters W.A.** (1987): Ovarian stromal and luteal tissue prostaglandins, 17 β -estradiol and progesterone in relation to the Phases of the menstrual cycle in women. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 156: 947-51
- Völker W., Brändle M., Karsch K.R., Kissling G.** (1990): Validisierung eines Dopplerkatheters zur intra-vasalen Flussmessung in vivo. *Ultraschall in Med.* 11: 91-94
- Vollmar B, Laschke MW, Rohan R, Koenig J, Menger MD.** (2001): In vivo imaging of physiological angiogenesis from immature to preovulatory ovarian follicles. *Am. J. Pathol.* 159(5): 1661-70
- Von Bibra H., Stempfle H.U., Poll A., Scherer M., Renner U., Moravec S., Bluml G., Blomer H.**(1990): Accuracy of various Doppler technics in recording blood flow velocity. *Studies in vitro. Z. Kardiol.* 79(2): 73-82
- Waite L.R., Ford S.P., Young D.F., Conley A.J.** (1990): Use of Ultrasonic Doppler Waveforms to Estimate Changes in Uterine Artery Blood Flow and Vessel Compliance. *J. Anim. Sci.* 68: 2450-2458
- Warburton D., Kline J., Stein Z., Strobino B.** (1986): Cytogenetic abnormalities in spontaneous abortions of recognized conceptions. In: Porter H.I. and Willey A. (eds.): *Perinatal genetics: Diagnosis and Treatment* Academic Press, New York. p.133
- Wathen N.C., Perry L., Lilford R.J., Chard T.** (1984): Interpretation of a single progesterone measurement in the diagnosis of anovulation and defective luteal phase: observations on analysis of the normal range. *Br. Med. J.* 288: 7-9
- Wells P.N.T.** (1992): Physical and technical aspect of color flow ultrasound. In: *Diagnostic Vascular Ultrasound*, pp. 145-53. Edited by Labs K.H. et al Edward Arnold, London
- Weskott H.P., Knuth C.** (1995): *Ultraschall Angiographie: phantom measurements of slow blood flow.* *Bildgebung* 62(3): 189-92
- Weiner Z., Thaler I., Levron J., Lewit N., Itskovitz-Eldor J.** (1993): Assessment of ovarian and uterine blood flow by transvaginal color Doppler in ovarian-stimulated women: correlation with number of follicles and steroid hormone levels. *Fertil. Steril.* 59(5): 734-39
- Weskott H.P.** (1997): Amplitude Doppler US: slow blood flow detection tested with a flow phantom. *Radiology* 202(1): 125-130
- WHO** (1980): Temporal relationships between ovulation and defined changes in the concentration of plasma estradiol-17 β , luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone and progesterone. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 138: 383-390
- Wilhelmsson L., Lindblom B., Wikland M., Wigvist N.** (1981): Effects of prostaglandins on the isolated uterine artery from nonpregnant women. *Prostaglandins* 22: 223-233
- Williams M.A., Mittendorf R., Monson R.R.** (1991): Chronic hypertension, cigarette smoking and abruptio placentae. *Epidemiology* 2(6): 450-453
- Wiltbank M.C., Gallagher K.P, Dysko R.C., Keyes L.** (1989): Regulation of blood flow to the rabbit corpus luteum: effects of estradiol and human chorionic gonadotropin. *Endocrinology* 124: 605-11
- Yen S.S.** (1986): The human menstrual cycle. In: Yen S.S., Jaffe R.B. (eds.): *Reproductive endocrinology.* Philadelphia: WB Saunders, pp 200-236
- Zaidi J., Collins W., Campbell S., Pittrof R., Tan S.L.** (1996): Blood flow changes in the intraovarian arteries during the periovulatory period: relationship to the time of day. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 7(2): 135-40

Zaidi J., Jurkovic D., Campbell S., Okokon E., Tan S.L. (1995a):: Circadian variation in uterine artery blood flow indices during the follicular phase of the menstrual cycle. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 5(6): 406-10

Zaidi J., Jurkovic D., Campbell S., Pittrof R., McGregor A., Tan S.L. (1995b): Description of circadian rhythm in uterine artery blood flow during the peri-ovulatory period. *Hum. Reprod.* 10(7): 1642-1646

Zalud I., Conway C., Schulman H., Trinca D. (1993): Endometrial and myometrial thickness and uterine blood flow in postmenopausal women: the influence of hormonal replacement therapy and age (see comment). *J. Ultrasound Med.* 12(12): 737-41

8. Anhang

Tabelle I:	Teilnehmerinnenkollektiv
Tabelle II a:	v_{mean} -Werte [cm/s] für die dominante Arteria uterina
Tabelle II b:	v_{mean} -Werte [cm/s] für die nicht-dominante Arteria uterina
Tabelle II c:	v_{mean} -Werte [cm/s] für die dominante Arteria ovarica
Tabelle II d:	v_{mean} -Werte [cm/s] für die nicht-dominante Arteria ovarica
Tabelle II e:	v_{mean} -Werte [cm/s] für die Follikel-/Corpus luteum-Gefäße
Tabelle III a:	PI-Werte für die dominante Arteria uterina
Tabelle III b:	PI-Werte für die nicht-dominante Arteria uterina
Tabelle III c:	PI-Werte für die dominante Arteria ovarica
Tabelle III d:	PI-Werte für die nicht-dominante Arteria ovarica
Tabelle III e:	PI-Werte für die Follikel-/Corpus luteum-Gefäße
Tabelle IVa:	LH-Werte [mIE/ml] aller Probandinnen
Tabelle IVb:	FSH-Werte [mIE/ml] aller Probandinnen
Tabelle IVc:	Östradiol-Werte [ng/ml] aller Probandinnen
Tabelle IVd:	Progesteron-Werte [pg/ml] aller Probandinnen
Tabelle V:	Errechnete Indizes (PI/RI) und $v_{\text{max/min}}$ bei einer mittleren Blutflusserhöhung von Δv_{mean} 5,2 cm/s für unterschiedliche σ -Werte ($\Delta(S)/\Delta(S)+\Delta(D)$)
Abbildung I:	Aufteilung der Spektralkurve in eine systolische und diastolische Phase
Abbildung II:	Veränderung der Hüllkurve bei Erhöhung der mittleren Blutflussgeschwindigkeit
Abbildung III:	Spektralkurve der Arteria uterina, 15. Zyklustag, Probandin 13
Abbildung IV:	Blutflussindizes bei einer mittleren Blutflusserhöhung von Δv_{mean} 5,2 cm/s in Abhängigkeit des Verhältnisses σ ($\Delta(S)/\Delta(S)+\Delta(D)$)
Abbildung V:	Blutflussveränderungen bei der dominanten Arteria uterina mit ihren $\Delta(S)$ -, $\Delta(D)$ - und $\Delta(T)$ -Anteilen (Probandin 21)
Abbildung VI:	Blutflussveränderungen bei der dominanten Arteria uterina mit ihren $\Delta(S)$ -, $\Delta(D)$ - und $\Delta(T)$ -Anteilen (Probandin 18)

8.1. Tabellen

Tabelle I: Teilnehmerinnenkollektiv

Probandinnen								
20-25jährige Frauen	1	2	3	4	5	12	18	22
31-35jährige Frauen	9	11	13	15	16	21	24	
41-45jährige Frauen	6	7	10	14	17	19	23	

Die Daten der nicht in die Auswertungen einbezogenen Probandinnen sind in *kursiver Schrift* dargestellt.

Probandin 2, 4, 7:	Lutealinsuffizienz
Probandin 16:	LUF-Syndrom
Probandin 17:	anovulatorischer Zyklus

Tabelle IIa: v_{mean} -Werte [cm/s] für die dominante Arteria uterina

Probandin		Zyklustage										
		(4)	(7)	(10)	(-(3-5))	(-2)	(-1)	(+1)	(+4)	(+7)	(+10)	(-(1-3))
20-25 Jahre	1	17,7	11,9	13,8	13,8		19,0	14,8	12,2	13,4	11,8	14,7
	3	13,7	11,1	17,6	12,7	11,8	16,8	12,0	17,1	15,8	19,9	25,0
	5	10,6	6,6	10,7	7,0	9,0	11,0	10,3	6,4	15,0	10,5	10,3
	12	9,9	11,3	7,4	12,1	15,3	19,4	9,0	8,2	14,0	8,7	
	18	16,8	20,7	12,5	10,5	10,6	15,8	15,4	10,0	13,5	14,5	12,9
	22	16,7	10,1	10,5	15,4	15,8	16,3	14,9	9,8	18,7	16,0	14,7
	MW	14,2	12,0	12,1	11,9	12,5	16,4	12,7	10,6	15,1	13,6	15,5
	SD	+/-3,38	+/-4,69	+/-3,46	+/-2,92	+/-2,96	+/-3,01	+/-2,70	+/-3,72	+/-2,01	+/-4,08	+/-5,60
	2	14,8	13,2	15,8	13,7	23,4	13,5	15,9	17,0	13,9	14,6	33,2
	4	18,2	13,4	14,9	19,7	17,5	27,2					
30-35 Jahre	9	12,7	9,1	8,7	8,7	8,6	16,2	16,5	12,7	10,3	15,4	18,3
	11	8,0	10,7	11,6	11,6		14,6	12,4	9,9	17,8	22,2	22,5
	13	16,7	19,5	25,4	21,3	18,7	35,5	23,0	21,0	27,1	26,3	22,8
	15	18,7	14,4	15,2	16,0	14,9	17,9	26,9	12,4	23,9	16,4	16,8
	21	11,3	6,9	7,9	7,9	12,5	17,4	9,6	9,0	11,2	17,2	15,4
	24	7,7	11,7	13,5	12,8	15,8	13,5	16,6	6,9	11,4	12,8	22,1
	MW	12,5	12,1	13,7	13,1	14,1	19,2	17,5	12,0	17,0	18,4	19,7
	SD	+/-4,49	+/-4,43	+/-6,36	+/-4,99	+/-3,79	+/-8,16	+/-6,46	+/-4,92	+/-7,21	+/-4,95	+/-3,23
	16	18,6	18,0	13,1	10,9	7,4	19,3	12,8	13,2	12,9	14,1	10,2
40-45 Jahre	6	15,2	11,5	15,8	16,3	15,0	15,3	12,0	12,6	16,3	16,8	21,0
	10		10,7	17,8	18,3	21,1	12,5	18,2	16,2	15,9	10,5	15,1
	14	23,0	21,5	17,7	16,3	17,9	18,1	14,3	20,4	23,7	29,6	
	19	12,9	17,8	10,0	11,7	20,4	23,1	17,5	18,8	19,4	20,2	15,1
	23	13,6	10,9	13,8	13,6	9,9	11,4	21,8	12,7	21,4	23,5	25,0
	MW	16,2	14,5	15,0	15,2	16,9	16,1	16,8	16,1	19,3	20,1	19,1
	SD	+/-4,65	+/-4,91	+/-3,25	+/-2,59	+/-4,57	+/-4,71	+/-3,77	+/-3,52	+/-3,33	+/-7,16	+/-4,
	7	11,3	9,3	10,3	12,7	19,3	9,5	12,9	5,7	9,4		8,4

Tabelle IIb: v_{mean} -Werte [cm/s] für die nicht-dominante Arteria uterina

Probandin		Zyklustage										
		(4)	(7)	(10)	(-(3-5))	(-2)	(-1)	(+1)	(+4)	(+7)	(+10)	(-(1-3))
20-25 Jahre	1	11,3	8,6	11,3	11,3		9,1		13,9	15,2	8,3	15,2
	3	10,3	9,9	11,5	9,7	11,8	13,9	5,9	9,0	9,2	14,1	22,1
	5	9,4	4,7	9,3	7,0	8,3	7,3	8,6	3,1	11,3	7,6	8,1
	12	7,4	9,9	8,1	7,6	13,8	8,5	7,8	5,8	8,4	7,5	
	18	17,2	18,6	11,5	8,7	11,1	18,0	15,3	8,7	11,8	11,2	11,0
	22	16,1	12,5	11,1	14,3	15,4	12,9	13,0	7,4	17,9	11,8	13,7
	MW	12,0	10,7	10,5	9,8	12,1	11,6	10,1	8,0	12,3	10,1	14,0
	SD	+/-3,88	+/-4,63	+/-1,43	+/-2,70	+/-2,71	+/-4,06	+/-3,89	+/-3,62	+/-3,63	+/-2,70	+/-5,27
	2	19,6	12,2	14,9	13,7	20,8	11,6	10,6	11,3	8,7	12,8	27,0
	4	15,3	11,4	12,0	14,8	15,4	16,5					
30-35 Jahre	9	9,7	8,8	11,5	11,5	9,1	9,8	13,1	8,5	7,0	13,1	12,5
	11	7,5	7,6	6,2	6,2		8,6	7,1	3,5	9,3	11,6	14,8
	13	16,1	23,8	25,8	26,4	22,4	35,7	22,9	19,5	23,0	23,4	23,1
	15	19,9	15,5	15,0	15,7	14,6	14,9	21,2	10,7	17,7	14,8	10,4
	21	11,3	6,7	6,5	6,5	10,2	13,2	7,4	7,0	7,2	12,8	13,4
	24	6,0	10,3	12,2	12,6	13,2	13,1	15,8	5,6	7,4	11,8	21,7
	MW	11,8	12,1	12,9	13,2	13,9	15,9	14,6	9,1	11,9	14,6	16,0
	SD	+/-5,31	+/-6,51	+/-7,20	+/-7,45	+/-5,24	+/-9,99	+/-6,70	+/-5,64	+/-6,78	+/-4,47	+/-5,19
	16	18,5	16,9	11,5	8,9	6,3	11,8	10,7	13,4	12,0	12,1	11,2
40-45 Jahre	6	20,3	18,0	19,9	24,1	26,6	25,6	14,0	19,6	22,4	22,9	28,7
	10		22,5	19,0	20,6	29,2	22,9	25,4	22,8	27,7	18,1	31,9
	14	18,8	20,7	17,8	15,2	18,3	17,3	13,7	16,3	18,9	27,1	
	19	12,5	17,5	9,5	12,3	17,0	16,1	20,3	20,8	14,7	21,4	16,0
	23	13,4	10,6	13,8	12,0	12,3	13,7	24,0	12,0	13,8	16,3	14,3
	MW	16,3	17,9	16,0	16,8	20,7	19,1	19,5	18,3	19,5	21,2	22,7
	SD	+/-3,88	+/-4,54	+/-4,32	+/-5,33	+/-7,02	+/-4,95	+/-5,47	+/-4,24	+/-5,73	+/-4,22	+/-8,87
	7	13,6	18,2	22,8	16,8	15,0	14,2	20,7	10,0	15,5		

Tabelle IIc: v_{mean} -Werte [cm/s] für die dominante Arteria ovarica

Probandin		Zyklustage										
		(4)	(7)	(10)	(- (3-5))	(-2)	(-1)	(+1)	(+4)	(+7)	(+10)	(- (1-3))
20-25 Jahre	1	5,7	6,1	8,0	8,0		8,5	6,1	4,0	6,2	12,2	7,9
	3	4,9	7,6	5,1	7,3	8,5	12,5	12,5	12,6	6,2	7,0	6,6
	5	6,7	7,5	8,8	6,2	6,1	7,3	11,6	13,8	10,5	11,5	9,1
	12		5,6	4,7	5,2	5,4	5,6	7,6	8,0	6,4	4,8	
	18	4,7	5,3	5,5	6,6	9,8	11,8	11,7	7,4	7,0	7,4	3,8
	22	4,3	6,1	9,4	12,8	9,6	11,0	9,4	8,8	15,4	9,5	4,5
	MW	5,26	6,37	6,92	7,68	7,88	9,45	9,82	9,10	8,62	8,73	6,38
	SD	0,95	0,97	2,05	2,68	2,02	2,74	2,56	3,59	3,71	2,85	2,23
	2	8,6	11,2	10,6	10,8	7,3	10,0	7,6	7,0	4,7	5,7	13,2
	4		4,0	5,2	6,8	10,7	6,9					
30-35 Jahre	9	5,4	5,2	7,8	7,8	7,9	5,8	11,7	7,3	8,2	6,4	7,3
	11	6,1	7,1	9,9	9,9		9,3	9,8	13,1	5,2	7,2	3,9
	13	4,0	6,0	5,5	6,3	7,4	17,0	10,6	12,5	14,7	12,8	7,9
	15	4,8	5,1	7,3	7,9	7,3	6,3	9,1	7,1	8,8	5,3	4,7
	21	5,5	5,7	5,8	5,8	8,3	12,8	14,4	11,5	13,3	15,9	14,0
	24	3,4	7,0	10,6	11,7	12,9	11,7	16,9	12,1	12,0	16,2	8,4
	MW	4,87	6,02	7,82	8,23	8,76	10,48	12,08	10,60	10,37	10,63	7,70
	SD	1,01	0,87	2,09	2,23	2,35	4,25	3,00	2,69	3,57	4,93	3,57
	16	6,2	5,4	4,5	5,3	5,9	8,0	6,7	7,3	6,4	5,8	6,7
40-45 Jahre	6	5,6	7,5	9,5	10,4	8,4	7,2	8,5	11,3	10,5	8,7	10,5
	10		9,8	8,9	9,3	9,8	10,8	8,0	6,9	13,0	8,1	15,0
	14		5,2	5,9	5,6	6,8	8,2	8,6	8,4	10,5	9,5	
	19	4,9	5,1	5,0	5,8	10,3	7,9	9,0	7,6	10,5	8,2	7,2
	23	4,0	8,0	7,2	8,3	8,3	8,3	8,6	9,6	14,3	13,2	9,7
	MW	4,83	7,12	7,30	7,88	8,72	8,48	8,54	8,76	11,76	9,54	10,60
	SD	0,80	1,99	1,91	2,13	1,38	1,37	0,36	1,74	1,79	2,12	3,25
	7	5,8	7,2	9,0		8,9	10,5	10,1	12,4	7,0	9,9	

Tabelle IId: v_{mean} -Werte [cm/s] für die nicht-dominante Arteria ovarica

Probandin		Zyklustage										
		(4)	(7)	(10)	(- (3-5))	(-2)	(-1)	(+1)	(+4)	(+7)	(+10)	(- (1-3))
20-25 Jahre	1	6,4	6,0	6,5	6,5		5,2	7,8	7,0	4,3		3,3
	3	6,4		6,1	7,1	9,5	10,7	4,7	3,2	3,3	4,6	14,3
	5	11,1	8,5	8,2	8,8	11,0	7,1	8,7	6,4	6,3	4,9	8,2
	12	3,3	4,5	4,5	5,0	5,1	5,6	6,2	5,5	5,2	5,4	
	18	7,5	5,2	4,9	4,2	6,6	6,3	8,6	4,9	5,4	5,4	3,7
	22	5,6	4,9	5,7	10,4	8,5	7,7	7,7	4,6	5,7	6,3	3,4
	MW	6,72	5,82	5,98	7,00	8,14	7,10	7,28	5,27	5,03	5,32	6,58
	SD	2,57	1,60	1,32	2,32	2,33	1,99	1,55	1,36	1,07	0,65	4,78
	2		3,9	10,4	12,9	8,4	6,7	6,6	7,2	4,8	3,9	11,9
	4	5,2	4,3	5,6	7,0	11,3	9,3					
30-35 Jahre	9		4,4	5,0	5,0	5,6	4,2	9,1	2,6	3,4	4,7	3,3
	11	2,1	5,4	7,8	7,8		5,4	5,9	5,1	2,7	4,6	2,8
	13	6,5	6,1	7,8	6,9	7,3	11,6	9,0	6,2	5,7	5,3	5,1
	15	5,0	4,6	6,3	7,5	9,1	7,0	9,2	4,9	6,3	5,1	4,1
	21	4,5	4,5	7,6	7,6	6,5	7,1	9,8	6,7	4,9	3,8	7,3
	24	4,1	7,4	7,3	11,1	10,9	11,9	9,3	6,8	8,5	4,9	5,6
	MW	4,44	5,40	6,97	7,65	7,88	7,87	8,72	5,38	5,25	4,73	4,70
	SD	1,59	1,18	1,11	1,98	2,12	3,20	1,41	1,58	2,09	0,52	1,65
	16	9,0	5,9	4,6	4,8	4,9	6,0	5,8	5,9	4,8	4,7	3,7
40-45 Jahre	6	6,3	6,7	9,5	9,8	8,4	9,2	8,6	5,0	7,2	6,4	14,0
	10		8,2	7,3	7,4	7,2	7,6	8,8	6,7	11,5		
	14	5,6	6,7	7,3	6,1	5,7	7,7	8,1	6,5	6,9	10,8	
	19	3,7	4,6	3,7	5,3	7,9	8,6	8,1	6,6	4,2	6,6	3,9
	23	3,1	4,6	4,4	7,6	6,0	8,3	13,9	8,6	6,4	8,2	5,6
	MW	4,68	6,16	6,44	7,24	7,04	8,28	9,50	6,68	7,24	8,00	7,83
	SD	1,52	1,55	2,37	1,72	1,17	0,66	2,48	1,28	2,66	2,03	5,41
	7	6,1	7,4	6,2	8,4	8,5	8,1	8,1	4,5	7,2		

Tabelle IIe: v_{mean} -Werte [cm/s] für die Follikel-/Corpus luteum-Gefäße

Probandin		Zyklustage										
		(4)	(7)	(10)	(- (3-5))	(-2)	(-1)	(+1)	(+4)	(+7)	(+10)	(- (1-3))
20-25 Jahre	1				9,8		6,6	16,0	12,2	9,5	7,4	9,0
	3				7,2	8,5	11,1	12,2	9,8	9,4	8,8	9,1
	5				6,0	5,8	5,5	7,8	10,8	13,4	7,6	8,2
	12				6,6	9,7	13,2	8,3	10,7	9,3	5,1	
	18				9,3	8,3	9,8	10,7	13,3	9,4	10,9	9,3
	22				6,5	8,6	8,7	7,8	10,2	12,0	8,2	7,3
	MW				7,57	8,18	9,15	10,47	11,17	10,50	8,00	8,58
	SD				1,59	1,44	2,85	3,24	1,32	1,76	1,90	0,83
	2				2,7	11,9	14,0	8,9	3,8	5,8	12,4	10,5
	4				9,3	10,5	11,2					
30-35 Jahre	9				3,5	7,0	10,2	31,9	18,4	13,7	14,8	9,2
	11							10,6	11,4	11,8	9,9	8,3
	13				6,1	6,0	21,5	5,8	8,6	11,2	7,3	8,2
	15				7,4	5,5	5,2	7,2	10,0	10,0	10,9	6,7
	21				10,7	7,3	18,2	20,2	16,0	20,6	16,7	15,3
	24				9,1	14,1	12,0	19,0	16,6	15,5	18,4	9,9
	MW				7,36	7,98	13,42	15,78	13,50	13,80	13,00	9,60
	SD				2,77	3,50	6,48	9,90	4,01	3,86	4,30	2,99
	16				5,8	7,2	6,9	6,8	7,8	5,5	12,0	7,5
	40-45 Jahre	6				7,6	5,7	4,3	6,5	10,1	9,5	10,0
10						13,8	9,1	7,4	8,1	15,6	7,8	9,8
14					9,7	8,4	9,5	11,9	9,8	8,7	10,8	
19					6,0	7,5	6,3	8,4	9,7	12,6	10,2	9,5
23					7,5	5,4	7,2	10,0	19,2	11,9	12,4	9,6
MW					7,70	8,16	7,28	8,84	11,38	11,66	10,24	9,08
SD					1,52	3,39	2,13	2,15	4,44	2,73	1,66	1,12
7					9,3	11,5	9,2	9,2	6,1	8,5		

Tabelle IIIa: PI-Werte für die dominante Arteria uterina

Probandin		Zyklustage										
		(4)	(7)	(10)	(-(3-5))	(-2)	(-1)	(+1)	(+4)	(+7)	(+10)	(-(1-3))
20-25 Jahre	1	3,46	3,02	2,98	2,98		2,03	2,15	2,46	3,18	2,94	2,79
	3	4,06	3,56	2,59	3,25	3,76	3,11	3,68	2,59	3,41	2,68	1,92
	5	2,90	4,50	2,87	3,65	2,97	3,12	2,74	4,75	1,93	2,97	3,13
	12	4,30	3,80	7,45	4,83	3,16	4,15	4,73	6,88	4,49	6,68	
	18	2,62	1,93	3,28	3,62	3,03	2,32	2,16	3,43	2,37	2,75	3,31
	22	2,19	2,91	2,60	2,49	2,30	2,13	2,43	2,91	1,93	1,97	1,89
	MW	3,26	3,29	3,63	3,47	3,04	2,81	2,98	3,84	2,89	3,33	2,61
	SD	0,83	0,88	1,89	0,79	0,52	0,81	1,03	1,71	1,00	1,68	0,67
	2	3,25	3,06	2,53	3,09	2,07	3,16	3,01	2,74	3,32	3,19	2,30
	4	3,37	3,40	3,32	2,58	2,53	2,48					
30-35 Jahre	9	3,10	4,91	5,71	5,71	5,00	2,71	2,55	3,57	3,95	2,77	2,46
	11	3,42	3,39	3,19	3,19		2,47	2,77	4,19	2,17	1,94	1,81
	13	2,49	2,16	2,03	2,35	2,31	1,35	2,08	2,32	1,74	1,97	1,87
	15	2,47	3,05	2,92	2,67	2,69	2,57	2,20	3,25	1,90	2,80	3,18
	21	2,68	4,62	6,84	6,84	3,55	2,10	3,33	3,24	3,09	2,47	2,58
	24	5,42	3,26	3,18	3,03	2,61	2,82	3,00	7,96	3,41	3,48	2,24
	MW	3,26	3,57	3,98	3,97	3,23	2,34	2,66	4,09	2,71	2,57	2,36
	SD	1,12	1,03	1,86	1,85	1,09	0,54	0,48	1,99	0,90	0,58	0,51
	16	2,61	2,94	3,21	4,42	5,34	2,66	2,69	2,68	2,50	2,43	3,19
40-45 Jahre	6	1,98	2,00	1,96	1,94	2,25	1,85	2,38	2,27	1,85	1,91	1,55
	10		3,68	3,17	3,16	3,12	5,21	2,80	3,44	2,43	5,23	3,97
	14	2,38	2,58	2,82	2,96	3,00	2,74	3,40	2,58	2,15	1,97	
	19	4,66	3,31	5,88	4,74	2,64	2,86	2,60	2,89	2,65	2,49	3,59
	23	2,45	3,38	2,86	2,47	2,61	1,85	1,58	2,34	1,81	1,58	1,64
	MW	2,87	2,99	3,34	3,05	2,72	2,90	2,55	2,70	2,18	2,64	2,69
	SD	1,21	0,69	1,49	1,05	0,35	1,38	0,66	0,48	0,36	1,49	1,27
	7	3,27	2,88	3,09	2,75	2,45	3,30	2,51	5,10	3,28		

Tabelle III b: PI-Werte für die nicht-dominante Arteria uterina

Probandin		Zyklustage										
		(4)	(7)	(10)	(-(3-5))	(-2)	(-1)	(+1)	(+4)	(+7)	(+10)	(-(1-3))
20-25 Jahre	1	3,67	2,92	2,86	2,86		4,14		2,27	3,19	3,64	3,60
	3	3,81	3,45	2,73	3,04	4,31	3,22	7,71	3,40	4,03	3,12	1,74
	5	3,82	6,53	2,68	4,31	3,03	4,05	3,91	10,51	2,32	3,88	4,27
	12	6,10	4,52	6,22	6,73	3,28	4,13	4,33	9,57	5,76	7,09	
	18	2,09	2,10	3,11	3,53	2,90	2,18	2,36	3,37	2,15	2,68	2,87
	22	2,23	3,33	3,09	2,61	2,37	2,62	3,14	4,01	2,04	2,29	1,90
	MW	3,62	3,81	3,45	3,85	3,18	3,39	4,29	5,52	3,25	3,78	2,88
	SD	1,45	1,55	1,37	1,54	0,71	0,85	2,05	3,56	1,45	1,72	1,09
	2	2,66	2,93	2,68	2,98	1,95	3,40	3,47	3,56	4,00	3,39	1,61
	4	2,42	3,59	3,13	2,60	2,47	2,32					
30-35 Jahre	9	4,48	5,47	5,45	5,45	4,56	4,29	3,21	5,63	7,85	3,51	2,64
	11	4,43	3,90	4,26	4,26		2,84	4,31	7,30	2,79	2,18	1,95
	13	2,29	2,24	2,23	2,04	2,52	1,53	2,34	2,56	1,87	1,74	1,98
	15	2,34	3,42	3,14	3,06	3,22	2,98	2,26	3,56	2,62	3,35	4,37
	21	2,80	5,75	6,59	6,59	4,66	2,52	6,93	5,02	5,32	2,63	2,83
	24	7,11	3,71	3,78	3,13	3,09	3,23	3,26	8,87	4,84	3,99	2,50
	MW	3,91	4,08	4,24	4,09	3,61	2,90	3,72	5,49	4,22	2,90	2,71
	SD	1,85	1,32	1,58	1,69	0,95	0,90	1,74	2,33	2,23	0,86	0,89
	16	2,52	2,86	3,19	4,63	5,93	3,00	2,66	2,46	2,50	2,45	3,05
40-45 Jahre	6	2,18	2,43	2,42	2,29	2,41	2,25	2,93	2,54	2,08	2,19	1,67
	10		1,97	2,39	2,30	1,98	2,84	2,39	2,10	1,69	2,59	1,73
	14	2,38	2,08	2,96	2,95	2,60	2,19	2,85	2,49	2,03	1,85	
	19	4,25	3,43	6,14	4,99	2,96	3,17	3,22	2,94	3,14	2,33	3,64
	23	2,07	3,56	2,66	2,63	2,55	2,20	1,57	2,71	2,18	1,94	2,02
	MW	2,72	2,69	3,31	3,03	2,50	2,53	2,59	2,56	2,22	2,18	2,27
	SD	1,03	0,75	1,60	1,13	0,35	0,45	0,64	0,31	0,54	0,30	0,93
	7	3,25	2,78	2,57	2,72	2,61	3,01	2,28	4,20	2,50		

Tabelle IIIc: PI-Werte für die dominante Arteria ovarica

Probandin		Zyklustage										
		(4)	(7)	(10)	(- (3-5))	(-2)	(-1)	(+1)	(+4)	(+7)	(+10)	(- (1-3))
20-25 Jahre	1	2,06	2,70	2,12	2,12		2,09	1,89	2,56	2,44	1,11	1,53
	3	3,74	2,40	2,27	1,67	1,40	1,94	1,87	1,23	1,08	1,29	1,30
	5	2,40	2,23	2,48	2,33	1,75	1,78	1,85	1,06	1,65	1,54	2,42
	12		4,05	2,35	2,12	2,16	2,17	2,14	2,22	2,02	2,35	
	18	2,85	2,09	1,98	1,98	1,62	1,64	1,56	1,79	1,74	1,48	3,10
	22	2,58	2,36	2,16	1,53	1,68	1,79	1,60	2,30	1,49	1,58	2,96
	MW	2,73	2,64	2,23	1,96	1,72	1,90	1,82	1,86	1,74	1,56	2,26
	SD	0,64	0,72	0,18	0,30	0,28	0,20	0,21	0,61	0,46	0,43	0,82
	2	3,76	3,11	2,94	3,11	2,88	2,90	2,93	2,98	2,94	2,51	2,47
	4		2,75	3,02	2,33	2,17	2,28					
30-35 Jahre	9	3,08	2,56	2,33	2,33	1,88	2,09	1,57	1,96	2,03	2,22	1,91
	11	3,08	2,79	2,00	2,00		2,04	2,08	1,23	2,99	2,85	4,12
	13	2,63	2,20	2,02	2,52	2,50	1,45	2,19	1,61	1,46	1,54	2,54
	15	2,25	2,49	1,69	1,94	1,69	1,89	1,61	1,72	1,64	2,31	2,93
	21	2,68	1,87	2,98	2,98	2,27	1,77	1,61	1,71	1,63	1,60	1,61
	24	3,12	2,18	1,99	1,84	1,76	2,06	1,90	1,85	1,72	1,47	2,86
	MW	2,81	2,35	2,17	2,27	2,02	1,88	1,83	1,68	1,91	2,00	2,66
	SD	0,35	0,33	0,45	0,43	0,35	0,24	0,27	0,25	0,56	0,55	0,89
	16	2,51	2,02	3,10	3,16	3,84	1,88	2,85	2,90	2,60	2,43	2,86
40-45 Jahre	6	2,49	2,20	1,75	1,76	2,04	1,91	1,07	1,14	1,88	2,06	1,38
	10		1,38	1,69	1,69	1,54	1,95	1,65	2,25	1,37	2,07	1,38
	14		4,64	2,32	2,73	2,34	1,99	1,74	1,82	1,49	1,85	
	19	3,14	1,83	2,55	2,28	1,50	1,99	1,47	1,56	1,10	1,67	1,80
	23	3,36	1,77	1,70	1,90	1,86	1,69	1,50	1,61	1,44	1,43	1,65
	MW	3,00	2,36	2,00	2,07	1,86	1,91	1,49	1,68	1,46	1,82	1,55
	SD	0,45	1,31	0,40	0,43	0,35	0,13	0,26	0,40	0,28	0,27	0,21
	7	1,65	1,75	1,96	2,04	1,99	2,05	1,57	2,75	1,76		

Tabelle III d: PI-Werte für die nicht-dominante Arteria ovarica

Probandin		Zyklustage										
		(4)	(7)	(10)	(-(3-5))	(-2)	(-1)	(+1)	(+4)	(+7)	(+10)	(-(1-3))
20-25 Jahre	1	2,25	2,11	1,41	1,41		1,76	3,05	1,91	2,99		4,69
	3	2,36		1,72	1,68	1,43	2,16	2,69	1,95	2,12	1,90	1,34
	5	2,76	2,28	2,11	2,24	1,93	2,95	1,97	3,48	2,42	3,97	2,61
	12	7,49	3,26	2,69	2,33	2,67	2,22	2,95	2,85	1,89	2,29	
	18	1,71	2,28	2,89	3,32	1,65	1,78	1,75	2,46	1,98	1,91	3,03
	22	2,43	2,66	2,50	1,79	1,78	1,92	2,27	3,47	2,64	2,63	4,86
	MW	3,17	2,52	2,22	2,13	1,89	2,13	2,45	2,69	2,34	2,54	3,31
	SD	2,15	0,46	0,58	0,68	0,47	0,44	0,53	0,70	0,42	0,85	1,48
	2		4,51	2,55	2,88	3,45	4,42	3,83	3,42	3,31	5,20	2,20
	4	1,69	2,46	1,79		2,29	1,67	2,28				
30-35 Jahre	9		3,26	2,84	2,84	2,22	3,29	2,15	6,22	3,82	3,10	4,66
	11	7,72	2,76	2,36	2,36		2,70	2,63	2,83	4,97	4,60	5,35
	13	3,04	2,66	2,44	2,44	2,54	1,60	2,56	2,67	2,42	2,56	3,28
	15	2,34	3,01	2,58	2,06	1,59	1,77	1,79	2,42	2,11	2,32	2,85
	21	2,77	2,15	2,42	2,42	2,82	1,99	1,91	1,74	2,97	3,09	2,07
	24	2,45	1,93	1,96	1,78	1,98	1,88	2,15	2,87	2,52	2,89	2,78
	MW	3,66	2,63	2,43	2,32	2,23	2,21	2,20	3,13	3,14	3,09	3,50
	SD	2,28	0,51	0,29	0,36	0,48	0,65	0,34	1,57	1,08	0,80	1,25
	16	2,73	1,87	2,50	2,79	2,61	2,43	2,51	2,10	2,06	2,85	3,22
40-45 Jahre	6	2,33	2,67	1,80	2,03	2,08	2,04	2,13	2,88	2,57	3,02	1,58
	10		1,94	2,07	1,92	2,32	1,58	2,03	2,00	2,35		
	14	2,83	2,32	2,14	2,12	2,38	1,98	1,91	2,33	2,24	2,18	
	19	2,90	2,21	3,01	2,43	1,49	1,65	1,68	1,60	2,79	1,76	3,07
	23	4,00	2,43	2,83	2,21	1,63	1,80	1,46	1,80	1,86	1,72	2,18
	MW	3,02	2,31	2,37	2,14	1,98	1,81	1,84	2,12	2,36	2,17	2,28
	SD	0,70	0,27	0,52	0,19	0,40	0,20	0,27	0,50	0,35	0,60	0,75
	7	2,51	2,03	2,34	2,19	1,87	2,25	2,02	3,12	1,72		

Tabelle IIIe: PI-Werte für die Follikel-/Corpus luteum-Gefäße

Probandin		Zyklustage										
		(4)	(7)	(10)	(- (3-5))	(-2)	(-1)	(+1)	(+4)	(+7)	(+10)	(- (1-3))
20-25 Jahre	1				0,65		0,64	0,59	0,53	0,50	0,60	0,61
	3				0,75	0,80	0,67	0,62	0,64	0,72	0,74	0,77
	5				0,76	0,68	0,60	0,71	0,74	0,71	0,70	0,81
	12				0,68	0,54	0,76	0,56	0,65	0,58	0,60	1,09
	18				0,86	0,84	0,72	0,64	0,61	0,48	0,63	0,68
	22				0,80	0,62	0,64	0,57	0,52	0,55	0,64	0,76
	MW				0,75	0,70	0,67	0,62	0,62	0,59	0,65	0,79
	SD				0,08	0,12	0,06	0,06	0,08	0,10	0,06	0,17
	2				1,08	0,69	0,81	0,91	0,56	0,56	0,60	0,67
	4				0,68	0,65	0,51					
30-35 Jahre	9				1,00	0,90	0,77	0,52	0,97	0,98	0,90	0,94
	11							0,68	0,64	0,72	0,69	1,03
	13				0,68	0,54	0,76	0,56	0,65	0,58	0,60	1,09
	15				0,83	0,82	0,93	0,65	0,60	0,55	0,66	0,99
	21				1,00	0,83	0,80	0,55	0,60	0,63	0,81	0,88
	24				0,82	0,78	0,81	0,78	0,77	0,81	0,83	0,89
	MW				0,87	0,77	0,81	0,62	0,71	0,71	0,75	0,97
	SD				0,14	0,14	0,07	0,10	0,14	0,16	0,12	0,08
	16				1,10	0,86	0,82	0,75	0,62	0,86	0,86	1,00
40-45 Jahre	6				0,79	0,64	0,68	0,69	0,67	0,63	0,63	0,89
	10					0,64	0,64	0,52	0,63	0,60	0,62	0,89
	14				0,77	0,74	0,74	0,73	0,60	0,65	0,60	
	19				0,69	0,65	0,63	0,41	0,46	0,47	0,69	0,58
	23				0,78	0,73	0,72	0,49	0,69	0,64	0,63	0,98
	MW				0,76	0,68	0,68	0,57	0,61	0,60	0,63	0,84
	SD				0,05	0,05	0,05	0,14	0,09	0,07	0,03	0,18
	7				0,81	0,78	0,79	0,78	0,78	0,82		

Tabelle IVa: FSH-Werte [mIE/ml] aller Probandinnen

Probandin		Zyklustage										
		(4)	(7)	(10)	(-(3-5))	(-2)	(-1)	(+1)	(+4)	(+7)	(+10)	(-(1-3))
20-25 Jahre	1	5,90	6,00	4,20	4,20		16,20	9,50	7,30	4,90	4,60	4,40
	3	7,80		4,90	2,37	2,50	7,90	4,60	3,60	2,50	1,50	3,10
	5	6,80	5,90	4,90	4,40	11,90	13,50	6,10	5,20	6,00	2,80	3,00
	12	4,40	4,20	4,00	4,10	4,60	7,70	7,30	3,20	1,70	1,10	
	18	6,30	6,80	5,10	4,35	6,90	13,40	6,00	3,70	3,50	2,50	4,10
	22	6,30	6,40	5,40	5,00	6,10	15,40	6,60	3,50	2,70	2,40	4,70
	MW	6,25	5,86	4,75	4,07	6,40	12,35	6,68	4,42	3,55	2,48	3,86
	SD	1,12	0,99	0,54	0,89	3,50	3,69	1,64	1,58	1,62	1,22	0,77
	2	5,50	5,40	3,60	2,90	3,40	6,90	3,70	3,20	1,80	1,50	1,90
	4	4,60		6,10	4,53	4,10	6,10	4,70				
30-35 Jahre	9	6,40	7,80	4,30	4,30	16,20	9,40	7,20	6,30	5,30	2,90	6,00
	11	7,10	6,30	4,80	4,80		11,10	7,20	6,40	3,30	3,30	6,20
	13	6,50	6,70	6,50	4,23	7,70	7,10	7,40	4,30	2,40	1,80	4,10
	15	13,70	11,90	14,60	12,13	12,00	17,10	13,90	10,80	7,90	7,30	10,10
	21	7,00	8,00	5,10		4,20	15,10	9,80	5,40	4,70	2,50	3,70
	24	12,30	8,30	5,40	4,40	5,20	13,90	8,00	7,20	4,20	3,20	4,90
	MW	8,83	8,17	6,78	5,97	9,06	12,28	8,92	6,73	4,63	3,50	5,83
	SD	3,27	1,99	3,90	3,45	5,00	3,75	2,63	2,23	1,90	1,94	2,31
	16	5,20	4,80	4,80	2,90	4,40	11,50	5,10	3,20	2,30	1,70	4,00
40-45 Jahre	6											
	10	8,10	8,40	4,60	5,43	20,20	10,70	10,30	4,00	2,80		6,30
	14	5,40	4,40	4,40	4,40	9,00	6,40	7,00	3,90	2,30	2,50	4,10
	19	10,60	7,30	4,40	3,30	6,40	11,10	8,70	5,10	4,10	4,60	
	23	5,70	4,40	3,60	3,20	6,70	5,50	2,9	1,90	0,00	1,2	2,00
		8,00	8,40	4,20	3,05	3,20	5,00	3,90	3,40	4,30	9,10	6,20
	MW	7,56	6,58	4,24	3,88	9,10	7,74	6,56	3,66	2,70	4,35	4,65
	SD	2,11	2,04	0,38	1,02	6,54	2,93	3,13	1,16	1,73	3,46	2,04
	7	6,20	7,20	2,80	4,40	19,10	12,40	6,00	3,60	2,10		

Tabelle IVb: LH-Werte [mIE/ml] aller Probandinnen

Probandin		Zyklustage										
		(4)	(7)	(10)	(- (3-5))	(-2)	(-1)	(+1)	(+4)	(+7)	(+10)	(- (1-3))
20-25 Jahre	1	3,50	4,30	4,50	4,50		35,50	11,50	4,90	3,60	3,20	2,90
	3	4,90		3,80	2,70	5,60	23,80	5,90	4,10	1,30	<1,	1,30
	5	3,20	2,80	2,70	4,90	45,10	26,20	5,10	3,60	11,60	2,50	1,40
	12	3,50	4,20	4,50	4,60	9,50	26,00	14,20	6,00	2,40		
	18	3,10	4,90	3,90	5,30	17,50	30,70	5,60	3,40	2,50	2,30	3,90
	22	2,30	3,50	3,70	4,70	9,60	39,70	6,00	3,60	1,60	3,00	3,60
	MW	3,42	3,94	3,85	4,45	17,46	30,32	8,05	4,27	3,83	2,75	2,62
	SD	0,85	0,81	0,66	4,44	16,05	6,21	3,83	1,01	3,89	0,42	1,22
	2	4,80	5,10	6,00	7,00	14,2	33,4	12,40	9,80	4,1	5,10	4,30
	4	5,50		3,80	3,43	4,40	11,00	4,70				
30-35 Jahre	9	2,30	3,80	3,40	3,40	23,50	12,10	7,60	8,10	3,40	1,40	2,60
	11	3,70	4,30	3,90	3,90		23,40	9,00	4,20	1,20	1,80	3,00
	13	2,60	2,40	3,30	3,80	32,70	11,10	5,40	3,70	1,20	1,50	1,50
	15	3,30	3,00	6,30	5,20	18,30	26,10	13,10	2,70	4,50	3,30	2,30
	21	3,60	4,30	4,30		5,80	38,70	9,70	6,10	2,30		2,00
	24	4,90	4,50	2,70	3,50	10,80	31,30	6,70	7,90	1,40		1,20
	MW	3,40	3,72	3,98	3,96	18,22	23,78	8,58	5,45	2,33	2,00	2,10
	SD	0,92	0,84	1,26	0,72	10,57	10,79	2,70	2,26	1,36	0,88	0,68
	16	2,40	2,30	3,70	3,05	8,3	25,7	4,00	7,00	0,0	0,00	2,70
40-45 Jahre	6	5,00	3,70	4,00	7,75	23,50	9,30	6,40	1,50	1,20		2,70
	10	2,50	3,30	7,00	5,15	30,40	9,80	7,90	2,90		3,10	2,80
	14	3,90	2,30	3,70	4,25	15,70	26,60	10,50	3,90	4,00	6,50	
	19	4,20	3,90	3,70	5,40	31,60	12,8	3,7	1,20	0,00	1,2	2,00
	23	4,80	4,40	3,40	3,65	5,80	38,30	9,20	4,20	1,40	6,00	2,40
	MW	4,08	3,52	4,36	5,24	21,40	19,36	7,54	2,74	1,65	4,20	2,48
	SD	0,99	0,79	1,49	1,57	10,79	12,72	2,63	1,36	1,68	2,50	0,36
	7	2,70	3,20	2,50	3,30	45,4	14,3	9,10	1,30	1,2		

Tabelle IVc: Östradiol-Werte [ng/ml] aller Probandinnen

Probandin		Zyklustage										
		(4)	(7)	(10)	(-(3-5))	(-2)	(-1)	(+1)	(+4)	(+7)	(+10)	(-(1-3))
20-25 Jahre	1	41,50	52,00	113,00	113,00		75,50	30,90	16,60	49,00	96,70	33,10
	3	11,80		57,80	187,33	464,00	212,00	35,60	169,00	147,00	152,00	18,20
	5	34,30	29,90	30,60	76,63	119,00	80,60	33,00	61,00	77,30	25,60	72,00
	12	32,60	10,30	22,10	69,85	147,00	113,00	45,00	82,40	110,00	10,00	
	18	35,80	34,20	69,30	219,50	334,00	228,00	57,70	74,50	109,00	97,60	66,90
	22	26,10	37,00	82,90	132,50	227,00	175,00	60,20	74,30	83,80	121,00	39,40
	MW	30,35	32,68	62,62	133,14	258,20	147,35	43,73	79,63	96,02	83,82	45,92
	SD	10,36	15,02	33,72	136,49	142,14	66,70	12,76	49,74	33,69	55,18	22,89
	2	16,00	28,90	45,1	105,00	153,0	97,20	18,50	85,3	96,00	133,00	19,1
	4	15,40		13,10	48,87	95,60	87,30	31,30				
30-35 Jahre	9	43,90	34,80	78,60	78,60	89,50	50,30	63,80	55,40	64,80	46,90	30,70
	11	31,10	58,00	196,00	196,00		109,00	33,90	93,30	75,50	55,20	36,80
	13	20,50	33,30	36,50	131,67	188,00	78,30	31,80	88,30	112,00	101,00	13,50
	15	27,30	33,90	29,70	108,17	168,00	144,00	65,30	73,70	95,10	100,00	17,90
	21	34,60	55,30	101,00		186,00	161,00	43,50	65,50	78,60	50,10	61,80
	24	39,20	34,60	79,30	160,00	199,00	149,00	34,70	49,80	89,10	57,50	27,60
	MW	32,77	41,65	86,85	134,89	166,10	115,27	45,50	71,00	85,85	68,45	31,38
	SD	8,39	11,66	60,07	45,44	44,24	44,00	15,30	17,48	16,63	25,11	17,15
	16	23,60	26,90	65,9	99,05	161,0	129,00	40,50	71,2	96,70	40,80	10,0
40-45 Jahre	6	25,50	54,50	82,00	143,00	89,20	30,00	46,50	52,70	68,20	44,80	15,80
	10	125,00	240,00	430,00	335,00	361,00	164,00	43,50	109,00	95,00	78,50	28,50
	14	20,20	48,20	83,40	144,50	154,00	84,20	39,20	61,20	86,40	34,90	
	19	14,90	40,80	74,9	175,00	216,00	103,0	47,00	152,00	88,3	54,30	49,00
	23	31,30	39,50	74,80	140,00	223,00	203,00	83,40	48,80	76,50	87,90	67,30
	MW	43,38	84,60	149,02	187,50	208,64	116,84	51,92	84,74	82,88	60,08	40,15
	SD	46,03	87,08	157,12	83,66	100,90	67,91	17,87	44,68	10,55	22,44	22,69
	7	13,40	15,90	25,6	96,55	173,0	76,20	48,60	88,8	25,60		

Tabelle IVd: Progesteron-Werte [pg/ml] aller Probandinnen

Probandin		Zyklustage										
		(4)	(7)	(10)	(- (3-5))	(-2)	(-1)	(+1)	(+4)	(+7)	(+10)	(- (1-3))
20-25 Jahre	1	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,80	2,71	3,60	16,80	17,00	2,00
	3	0,00	0,00	0,00	0,00	0,10	0,79	2,10	20,20	17,30	13,00	1,00
	5	0,00	0,13	0,00	0,16	0,43	0,29	0,99	9,90	11,60	9,40	5,10
	12	0,30	0,15	0,14	0,15	0,24	0,70	1,40	6,80	9,90	0,40	
	18	0,46	0,47	0,39	0,44	1,00	1,22	2,15	12,10	17,30	14,50	4,80
	22	0,17	0,21	0,29	0,19	0,47	0,88	1,50	14,90	23,50	16,60	2,20
	MW	0,31	0,24	0,27	0,23	0,45	0,78	1,81	11,25	16,07	11,82	3,02
	SD	0,15	0,16	0,13	0,23	0,34	0,30	0,62	5,90	4,83	6,24	1,82
	2	0,23	0,20	0,1	0,10	153,0	97,20	18,50	85,3	96,00	133,00	19,1
	4	0,28		0,16	0,08	95,60	87,30	31,30				
30-35 Jahre	9	0,72	0,21	0,40	0,40	0,83	0,95	0,88	11,30	13,00	8,80	3,20
	11	0,19	0,22	0,20	0,20	0,22	0,62	2,70	17,00	16,30	3,80	1,40
	13	0,00	0,00	0,00	0,14	0,70	1,00	4,40	19,40	25,50	15,70	1,50
	15	0,44	0,41	0,36	0,38	0,66	1,50	2,10	7,80	19,10	24,80	1,60
	21	0,50	0,33	0,61	0,00	0,54	1,10	1,16	7,20	15,80	4,30	6,80
	24	0,17	0,16	0,12	0,17	0,40	0,65	1,40	5,90	16,50	6,10	1,10
	MW	0,40	0,27	0,34	0,26	0,63	0,97	2,11	11,43	17,70	10,58	2,60
	SD	0,23	0,10	0,19	0,12	0,16	0,32	1,30	5,59	4,29	8,21	2,19
	16	0,32	0,24	0,3	0,24	161,0	129,00	40,50	71,2	96,70	40,80	10,0
40-45 Jahre	6	0,12	0,10	0,00	0,63	0,80	1,70	3,80	13,60	8,90	4,70	2,00
	10	0,24	0,27	0,46	0,37	1,13	1,66	4,18	21,00	18,70	8,20	2,40
	14	0,36	0,18	0,41	0,22	0,61	0,81	3,60	13,70	13,50	7,50	
	19	0,26	0,16	0,2	0,29	1,14	1,0	2,30	10,80	7,8	3,70	2,20
	23	0,14	0,15	0,00	0,27	0,20	1,10	2,00	10,30	12,80	10,20	11,70
	MW	0,22	0,17	0,37	0,36	0,78	1,25	3,18	13,88	12,34	6,86	4,58
	SD	0,10	0,06	0,12	0,16	0,39	0,40	0,97	4,28	4,31	2,65	4,75
	7	0,14	0,12	9,4	0,05	173,0	76,20	48,60	88,8	25,60		

Verzeichnis der akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer waren die Damen und Herren

in Marburg

Amon, Arnold, Aumüller, Basler, Baum, Berndt, Böcking, Christiansen, Deichert, Düs-
sing, Engel, Eschenbach, Fuhrmann, Ganz, Geus, Golenhofen, Gotzen, Gressner,
Griss, Grönem, Grundner, Habermehl, Happle, Hartmann, Häusinger, Havemann,
Huffmann, Janich, Keil, Kern, Keuser, Kienapfel, Kleine, Kleinasser, Klenk, Klose,
Koolmann, Koop, von Kraft, Krause, Kretschmer, Kroll, Kumme, Kussmann, Lang,
Lange, Lennartz, Lorenz, Maisch, Mannheim, Meyer-Breiting, Netter, Paul, Pfab, Poh-
len, Portig, Psarros, Remschmidt, Riedmiller, Roher, Rothmund, Schachtschnabel,
Schäfer, Schmitz-Moormann, Schneider, Schüffel, Schulz, Schweigerer, Seifert, Seitz,
Seybert, Slenczka, Stinner, Sturm, Thomas, Unsicker, Weingarten, von Wichert, Zel-
der, Zimmerli,

in Göttingen

Frantzen, Katschinski, Kessler, Pflüger und Richter.

Danksagung

Hiermit danke ich Herrn Prof. Dr. med. U. Deichert für die Überlassung des Themas und die ausgezeichnete Betreuung im Rahmen dieser Arbeit.

Mein besonderer Dank gilt allen Probandinnen, die sich zur Verfügung gestellt und zuverlässig mitgearbeitet haben.

Mein Dank gilt weiterhin:

Herrn Dr. med. V. Duda aus der Abteilung für Gynäkologie und Dr. med. M. Meyer-Wittkopf aus der Abteilung der Geburtshilfe der Frauenklinik Marburg für die anfängliche konstruktive Mitbetreuung und Hilfestellung bei der praktischen Durchführung zu Beginn der Arbeit. Ebenso den weiteren Kollegen und Mitarbeitern der Sonographieabteilung der Frauenklinik.

Herrn Prof. Dr. med. G. Sturm und seinen Mitarbeitern danke ich für die Unterstützung und Durchführung der Hormonanalysen.

Frau Prof. Dr. U. Frantzen und den Kollegen der Abteilung Gynäkologie und Geburtshilfe des St. Joseh-Stiftes in Bremen für die Überlassung der sonographischen Geräte und Räumlichkeiten.

Herrn W. Wosniok aus dem Institut für Statistik des Fachbereiches Mathematik und Informatik der Universität Bremen sowie dem Institut für Medizinisch-biologische Statistik und Dokumentation der Philipps-Universität Marburg für die konstruktive Mitbetreuung und Hilfestellung bei der statistischen Auswertung der Arbeit.

Allen Freunden und der Familie für konstruktive und kritische Durchsicht der Arbeit und für die Unterstützung und Geduld in dieser Zeit.

8.2. Exkurs: Theoretische Überlegungen zu Veränderungen des Blutflusses

Zur Beschreibung der im Zyklus auftretenden Blutfluss- bzw. Blutflussvolumenänderungen wurde in dieser Arbeit der Messparameter v_{mean} , die mittlere Blutflussgeschwindigkeit, herangezogen. Die Änderung dieses Parameters zeigte in mehrfachen experimentellen Untersuchungen [Harms 1990, Hünecke 1990, Schmitt 1991] eine annähernde Proportionalität zur Änderung des Blutflussvolumens $\Delta Q/t$ im Gegensatz zu den semiquantitativen Messparametern RI (Widerstandsindex) und PI (Pulsatilitätsindex). Die Messungen der Blutflussänderungen mittels der relativen Indizes zeigten in dieser Arbeit ebenfalls eine deutliche Diskrepanz zu den Messungen mittels v_{mean} .

Im folgenden sollen die Änderungen der Spektralkurve genauer analysiert werden. Es sollen Blutflussveränderungen differenziert im systolischen und diastolischen Abschnitt der Spektralkurve und ihr Verhältnis zueinander betrachtet werden. Anhand dieser Spektralkurvenanalyse soll der Zusammenhang von v_{mean} und PI bzw. RI aufgezeigt werden.

8.2.1. Neue Parameter zur Analyse der Spektralkurvenänderung

In Abbildung I wird die Hüllkurve in einen systolischen Abschnitt mit der Zeit t_{sys} und einen diastolischen Abschnitt mit der Zeit t_{dias} geteilt. Die mittleren Geschwindigkeiten in der systolischen und der diastolischen Phase werden als $v_{\text{mean}}(\text{S})$ und $v_{\text{mean}}(\text{D})$ definiert. Formal lässt sich die mittlere Blutflussgeschwindigkeit v_{mean} aus diesen beiden Geschwindigkeiten ermitteln.

$$v_{\text{mean}} = t_{\text{sys}}/(t_{\text{sys}} + t_{\text{dias}}) \cdot v_{\text{mean}}(\text{S}) + t_{\text{dias}}/(t_{\text{sys}} + t_{\text{dias}}) \cdot v_{\text{mean}}(\text{D}) \quad (\text{I})$$

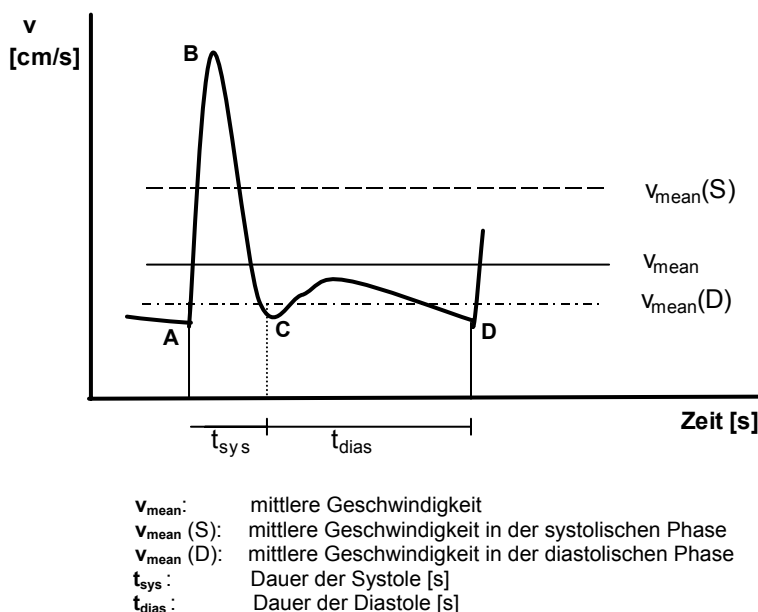


Abbildung I: Aufteilung der Spektralkurve in eine systolische und diastolische Phase

Das Verhältnis $t_{\text{sys}}/(t_{\text{sys}}+t_{\text{dias}})$, das den systolischen Anteil an der gesamten Herzzykluslänge beschreibt, wird als Parameter τ definiert.

$$\tau = t_{\text{sys}}/(t_{\text{sys}}+t_{\text{dias}}) \quad (\text{II})$$

Durch Einführung von τ wird aus der Formel (I)

$$v_{\text{mean}} = \underbrace{\tau \cdot v_{\text{mean}}(\text{S})}_{\text{sys. } v_{\text{mean}}\text{-Anteil}} + \underbrace{(1-\tau) \cdot v_{\text{mean}}(\text{D})}_{\text{dias. } v_{\text{mean}}\text{-Anteil}} \quad (\text{III})$$

$v_{\text{mean}}(\text{S})$ lässt sich recht genau aus den bei den erstellten Spektralkurven ausgewiesenen v_{max} - und v_{min} -Werten errechnen, wenn folgende Voraussetzungen gelten:

- linearer Anstieg (Punkt A-B) und Abfall (Punkt B-C), wobei Zeit von Anstieg und Abfall nicht identisch sein müssen
- Geschwindigkeit am Punkt C = v_{min} oder nur unwesentlich größer als v_{min}

Bei Gültigkeit dieser beiden Voraussetzungen errechnet sich die mittlere Geschwindigkeit in der systolischen Phase zu:

$$v_{\text{mean}}(\text{S}) = 1/2 \cdot (v_{\text{max}} + v_{\text{min}}) \quad (\text{IV})$$

In der Arbeit galten für 75,1% der gemessenen Spektralkurven der Arteriae uterinae die oben genannten beiden Voraussetzungen. Bei den restlichen Spektralkurven lag die Geschwindigkeit am Punkt C deutlich höher oder niedriger als v_{min} , wobei Spektralkurven derartigen Typs probandinenspezifisch vermehrt bei drei Frauen auftraten. Für die 75,1% der Spektralkurven der Arteriae uterinae wäre demnach $v_{\text{mean}}(\text{S})$ nach Formel (IV) zu errechnen. Bei den extraovariellen Gefäßen und den Gefäßen des Follikels/CLs treffen die genannten Voraussetzungen nicht zu. Hier lag die Geschwindigkeit am Ende der Systole deutlich höher als am Ende der Diastole.

Da in der diastolischen Phase bei den ermittelten Spektralkurven anders als in der systolischen Phase kein einheitlicher Verlauf auftrat, ergibt sich keine Möglichkeit $v_{\text{mean}}(\text{D})$ aus einfachen Messgrößen rechnerisch abzuschätzen. Für v_{mean} der Arteriae uterinae ergibt sich aus der Formel (III) und (IV) folgende Kalkulation.

$$v_{\text{mean (calc.)}} = \tau/2 \cdot (v_{\text{max}} + v_{\text{min}}) + (1 - \tau) \cdot v_{\text{mean}}(\text{D}) \quad (\text{V})$$

Die im diastolischen Bereich gemittelte Geschwindigkeit $v_{\text{mean}}(\text{D})$, die sich nicht direkt aus den sonographischen Messwerten ergibt, lässt sich aus den gemessenen v_{mean} und dem systolischen v_{mean} -Anteil ermitteln.

$$v_{\text{mean}}(\text{D})_{\text{(calc)}} = [v_{\text{mean}} - \tau/2 \cdot (v_{\text{max}} + v_{\text{min}})] / (1 - \tau) \quad (\text{VI})$$

Abbildung II zeigt exemplarisch Spektralkurven der Arteriae uterinae zu den Zeitpunkten T_0 und T_1 zwischen denen der Blutfluss um Δv_{mean} angestiegen ist. Die Kurve zum Zeitpunkt T_0 unterscheidet sich sowohl im systolischen und diastolischen Bereich als auch in der Länge des Herzzyklus ($t_{\text{sys}} + t_{\text{dias}}$) von der T_1 Kurve.

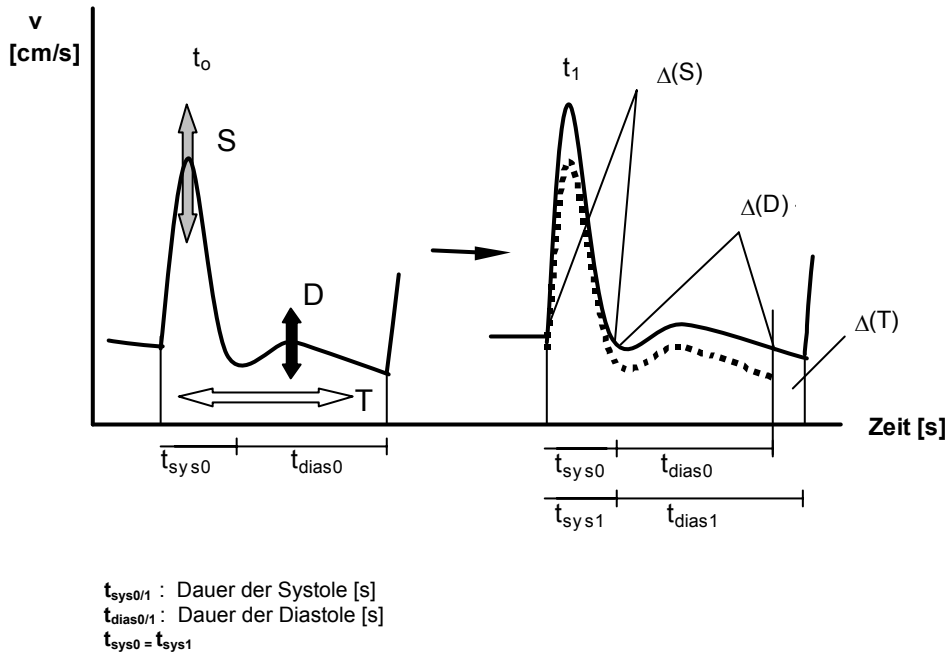


Abbildung II: Veränderung der Hüllkurve bei Erhöhung der mittleren Blutflussgeschwindigkeit

Rein formal kann postuliert werden, dass sich die Veränderung von v_{mean} additiv aus den Veränderungen im systolischen (S-Komponente), im diastolischen Bereich (D-Komponente) und der Verlängerung des Herzzyklus (T-Komponente) zusammensetzt.

$$\Delta v_{\text{mean}} = \Delta(S) + \Delta(D) + \Delta(T) \quad (\text{VII})$$

$\Delta(S)$: v_{mean} -Veränderung in der systolischen Phase
 $\Delta(D)$: v_{mean} -Veränderung in der diastolischen Phase
 $\Delta(T)$: v_{mean} -Veränderung durch Veränderung der Pulsfrequenz

Weiter wird postuliert, dass basierend auf der Ausgangskurve $\Delta(S)$ der Veränderung der Geschwindigkeit im systolischen Bereich der T_0 -Kurve über t_{sys} und $\Delta(D)$ der Veränderung der Geschwindigkeit im diastolischen Bereich der T_0 -Kurve über t_{dias} entsprechen soll. Dies ist im rechten Teil der Kurve dargestellt. Die Summe aus $\Delta(S)$ und $\Delta(D)$ entspricht der v_{mean} -Veränderung zwischen der T_0 -Kurve und der T_1 -Kurve über der Herzzykluszeit der Ausgangskurve T_0 .

$\Delta(T)$ ist der Betrag zur Veränderung der Geschwindigkeit, der auf den Teil in Kurve T_1 zurückzuführen ist, der sich aus der Zeitdifferenz der Herzzyklen ergibt.

Die gemessenen Kurven der Arteriae uterinae wiesen aus, dass eine Änderung der Herzzykluslänge immer auf Zu- bzw. Abnahme der Zeit im diastolischen Kurventeil zurückzuführen war. Nach Untersuchung aller Spektralkurven dieser Arbeit war die Zeit für den systolischen Kurventeil, t_{sys} , während der Blutflussveränderungen einer Messreihe im Menstruationszyklus probandinnenspezifisch konstant.

$\Delta(S)$ lässt sich unter der oben aufgeführten Feststellung $\tau_1 = \tau_0$ aus der Differenz der systolischen Anteile in den Kurven T_1 und T_0 wie folgt errechnen:

$$\begin{aligned}\Delta(S)_{(calc.)} &= \tau_0/2 \cdot (v_{max1} + v_{min1}) - \tau_0/2 \cdot (v_{max0} + v_{min0}) & (VIII) \\ &= \tau_0/2 \cdot (\Delta v_{max} + \Delta v_{min}) & (VIIIa)\end{aligned}$$

Setzt man voraus, dass in der Kurve T_1 die mittlere Geschwindigkeit in dem Zeitraum t_{dias0} der mittleren Geschwindigkeit in der nur unwesentlich längeren t_{dias1} annähernd entspricht, so lässt sich $\Delta(D)$ durch die Formel 9 abschätzen.

$$\begin{aligned}\Delta(D)_{(calc.)} &= (1 - \tau_0) \cdot v_{mean(D)_1} - (1 - \tau_0) \cdot v_{mean(D)_0} & (IX) \\ &= (1 - \tau_0) / (1 - \tau_1) [v_{mean1} - \tau_1/2 (v_{max1} + v_{min1})] \\ &\quad - v_{mean0} + \tau_0/2 (v_{max0} + v_{min0}) & (IXa)\end{aligned}$$

Aus Formel (VII) leitet sich ab

$$\begin{aligned}\Delta(T)_{(calc.)} &= \Delta v_{mean} - \Delta v_{mean}(S) - \Delta v_{mean}(D) \\ &= v_{mean1} - v_{mean0} - \Delta v_{mean}(S) - \Delta v_{mean}(D) & (X)\end{aligned}$$

Durch Einsetzen der errechneten Werte für $\Delta(S)$ und $\Delta(D)$ wird daraus:

$$\begin{aligned}\Delta(T)_{(calc.)} &= v_{mean1} [1 - (1 - \tau_0) / (1 - \tau_1)] \\ &\quad + [\tau_1/2 \cdot (1 - \tau_0) / (1 - \tau_1) - \tau_0/2] \cdot (v_{max1} + v_{min1}) & (Xa)\end{aligned}$$

Mit Hilfe der Einzelparameter $\Delta(S)$, $\Delta(D)$ und $\Delta(T)$ der gesamten Änderung der mittleren Blutflussgeschwindigkeit Δv_{mean} lassen sich der Einfluss der Änderung des systolischen, diastolischen Kurvenanteils sowie der Länge des Herzzyklus differenzieren und somit Veränderungen des Blutflusses genauer analysieren. Durch eine derartige differenzierte Auswertung von Blutflussveränderungen während des Zyklus sind möglicherweise Regelmäßigkeiten erkennbar, die einen weiteren Baustein in der Erforschung zyklischer Durchblutungsphysiologie der Reproduktionsorgane darstellen würden.

8.2.2. Zusammenhänge zwischen den Veränderungen von v_{mean} und PI bzw. RI

Im folgenden sollen aus den vorliegenden Untersuchungen an einem ausgewählten Beispiel, das eine Vereinfachung der vielschichtigen Zusammenhänge ermöglicht, Veränderungen von v_{mean} als Funktion von ΔPI bzw. ΔRI dargestellt werden. In dem ausgesuchten Fall, Veränderung der Blutflussgeschwindigkeit vom 15. auf den 16. ZT der Probandin 13, sind die Pulsfrequenzen der beiden Messungen identisch und es gilt $\tau_0 = \tau_1$. Somit entspricht Δv_{mean} , das in diesem Fall einem Blutflussanstieg von 5,2 cm/s aufweist, nach der Formel (VII) der Summe aus $\Delta(S)$ und $\Delta(D)$. Wegen der parallel zur Grundlinie verlaufenen Geschwindigkeit im diastolischen Kurvenanteil entspricht $v_{\text{mean}}(D)$ weitestgehend v_{min} , es gilt also $v_{\text{mean}}(D) = v_{\text{min}}$

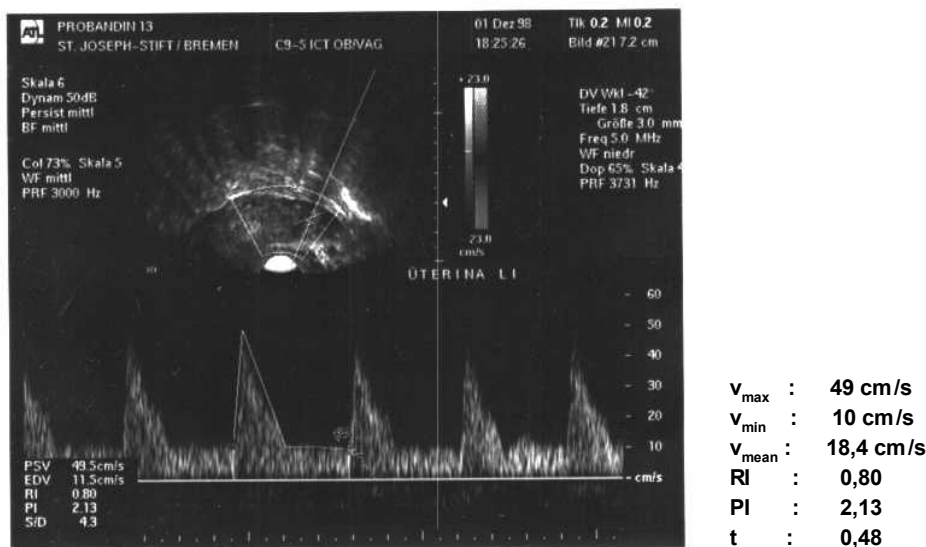


Abbildung III: Spektralkurve der Arteria uterina, 15. Zyklustag, Probandin 13

Als neuer Wert wird das als σ bezeichnete Verhältnis $\Delta(S)/(\Delta(S)+\Delta(D))$ eingeführt, das den systolischen Anteil der durch $\Delta(S)$ und $\Delta(D)$ bewirkten v_{mean} -Veränderung beschreibt.

$$\sigma = \Delta(S) / (\Delta(S) + \Delta(D)) \quad (\text{XI})$$

In folgenden soll ermittelt werden, wie unterschiedliche Verhältnisse der $\Delta(S)$ - und $\Delta(D)$ -Anteile (σ -Werte) die Veränderung der üblich gebräuchlichen relativen Messparameter PI und RI beeinflussen. Um die Indizes, PI und RI aus den Formeln 4 und 5 (s.S.6) rechnerisch zu ermitteln, werden die sich bei den unterschiedlichen σ -Werten ergebenden v_{max} - und v_{min} -Werte benötigt, die wie folgt berechnet werden:

$$\begin{aligned}
\Delta v_{\text{mean}} &= v_{\text{mean}1} - v_{\text{mean}0} \\
&= \tau/2 \cdot (v_{\text{max}1} + v_{\text{max}0}) + (1 - \tau/2) \cdot (v_{\text{min}1} - v_{\text{min}0}) \\
&= \tau/2 \cdot \Delta v_{\text{max}} + (1 - \tau/2) \cdot \Delta v_{\text{min}}
\end{aligned} \tag{XII}$$

$$\Delta v_{\text{min}} = (\Delta v_{\text{mean}} - \tau/2 \cdot \Delta v_{\text{max}}) / (1 - \tau/2) \tag{XIIa}$$

$$\Delta v_{\text{max}} = (\Delta v_{\text{mean}} - (1 - \tau/2) \cdot \Delta v_{\text{min}}) \cdot 2/\tau \tag{XIIb}$$

Für den ausgewählten Fall ist die v_{mean} -Veränderung linear von Δv_{max} und Δv_{min} abhängig. Für die zwei Eckpunkte, bei denen das Anwachsen der mittleren Geschwindigkeit ausschließlich durch eine Anhebung von Δv_{max} bzw. Δv_{min} erfolgt, errechnen sich folgende Δv_{max} - bzw. Δv_{min} -Werte.

Änderung ausschließlich durch $\Delta(S)$ bzw. Δv_{max} , d. h. $\Delta v_{\text{min}} = 0$

$$\begin{aligned}
\Delta v_{\text{max}} &= 2/\tau \cdot \Delta v_{\text{mean}} \\
v_{\text{max}1} &= 2/\tau \cdot v_{\text{mean}} + v_{\text{max}0}
\end{aligned}$$

Änderung ausschließlich durch $\Delta(D)$ bzw. Δv_{min} , d. h. $\Delta v_{\text{max}} = 0$

$$\begin{aligned}
\Delta v_{\text{min}} &= 1/(1 - \tau/2) \cdot \Delta v_{\text{mean}} \\
v_{\text{min}1} &= 1/(1 - \tau/2) \cdot \Delta v_{\text{mean}} + v_{\text{min}0}
\end{aligned}$$

Für die σ -Werte zwischen 1 und denen, die sich bei $\Delta v_{\text{max}} = 0$ ($\sigma = 0,29$) ergeben, liegen Änderungen von v_{max} und v_{min} zwischen 0 und den errechneten Werten bei ausschließlicher v_{max} - bzw. v_{min} -Änderung. In der folgenden Tabelle V sind die üblichen Parameter PI und RI als Funktion der variierenden σ -Werte dargestellt. Zur Ermittlung dieser Werte werden mit Hilfe der Formel (XII) und (VIIIa) für vorgegebene v_{max} -Veränderungen bzw. $v_{\text{max}1}$ -Werte die resultierenden v_{min} -Veränderungen bzw. $v_{\text{min}1}$ -Werte errechnet. Zu RI und PI gelangt man über die Formel (4) und (5). σ ist der Quotient aus $\Delta(S)$ (VIIIa) und Δv_{mean} .

Tabelle V: Errechnete Indizes (PI/RI) und $v_{\text{max}/\text{min}}$ bei einer mittleren Blutflusserhöhung von $\Delta v_{\text{mean}} = 5,2 \text{ cm/s}$ für unterschiedliche σ -Werte ($\Delta(S)/\Delta(S)+\Delta(D)$)

		σ -Werte	1,0	0,89	0,74	0,59	0,44	0,29
$v_{\text{max}0} \text{ [cm/s]}$	49,5	$v_{\text{max}1} \text{ [cm/s]}$	72,9	68,2	63,5	58,9	54,2	49,5
$v_{\text{min}0} \text{ [cm/s]}$	10,0	$v_{\text{min}1} \text{ [cm/s]}$	10,0	11,3	12,7	14,0	15,4	16,7
$v_{\text{mean}0} \text{ [cm/s]}$	18,5	$v_{\text{mean}1} \text{ [cm/s]}$	23,7	23,7	23,7	23,7	23,7	23,7
RI₀	0,8	RI₁	0,9	0,8	0,8	0,8	0,7	0,7
PI₀	2,1	PI₁	2,7	2,4	2,2	1,9	1,6	1,4

Graphisch ist die Wechselbeziehung zwischen ΔRI -, ΔPI -, $\Delta v_{\max/\min}$ und Δv_{mean} in Abhängigkeit des Verhältnisses von σ in der folgenden Abbildung IV dargestellt.

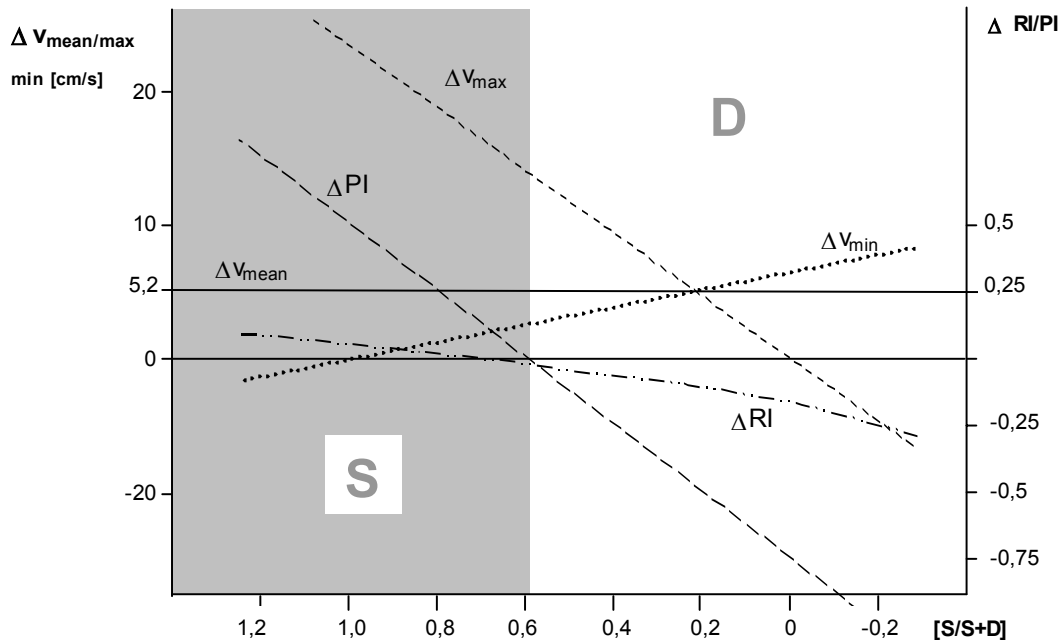


Abbildung IV: Blutflussindizes bei einer mittleren Blutflusserhöhung von $\Delta v_{\text{mean}} = 5,2 \text{ cm/s}$ in Abhängigkeit des Verhältnisses σ ($\Delta(S)/(\Delta(S)+\Delta(D))$)

Durch die graphische Darstellung wird deutlich, dass bei gleicher v_{mean} -Veränderung (Erhöhung von $5,2 \text{ cm/s}$) die Änderungen von PI bzw. RI sowohl positiv als auch negativ sein können. Bei sehr hohem $\Delta(S)$ -Anteil in dem grau unterlegten Bereich nehmen ΔPI bzw. ΔRI bei Erhöhung der mittleren Blutflussgeschwindigkeit entgegen der allgemeinen Erwartung zu. Dieses Phänomen der gleichsinnigen v_{mean} - und PI-Veränderung konnte im Kapitel „Vergleich von Blutflusskurven auf der Basis von v_{mean} und PI“ (s.S.60) mehrfach nachgewiesen werden.

Die Berechnungen sowie die daraus entwickelte Graphik geben eine Erklärung für die in den experimentellen Untersuchungen [Harms 1990, Hünecke 1990, Schmitt 1991] gefundenen differierenden Ergebnisse bezüglich des pro Zeiteinheit geflossenen Blutflussvolumen $\Delta Q/t$ bei der Verwendung von v_{mean} bzw. RI oder PI als Messparameter.

Die obige Modellbetrachtung sowie die Ergebnisse der experimentellen Untersuchungen [Harms 1990, Hünecke 1990, Schmitt 1991] zeigen, dass PI bzw. RI keine zuverlässigen Indikatoren zur Wahrnehmung von Veränderungen geflossener Blutmengen darstellen.

8.2.3. Einfluss der S-, D- und T-Komponenten auf die Blutflussveränderungen

An den Gesamtveränderungen der mittleren Blutflussgeschwindigkeit v_{mean} sind anteilig die systolische Veränderung ($\Delta(S)$), die diastolische Veränderung ($\Delta(D)$) und die Herzzykluslängenvariation ($\Delta(T)$) beteiligt.

In Abbildung V sind exemplarisch die $\Delta(S)$ -, $\Delta(D)$ - und $\Delta(T)$ -Anteile an Δv_{mean} pro MZP der dominanten Arteria uterina einer Probandin dargestellt, bei der die Spektralkurvenform, die auf Seite XVII definiert wurde, in der Messreihe durchgehend gefunden werden konnte.

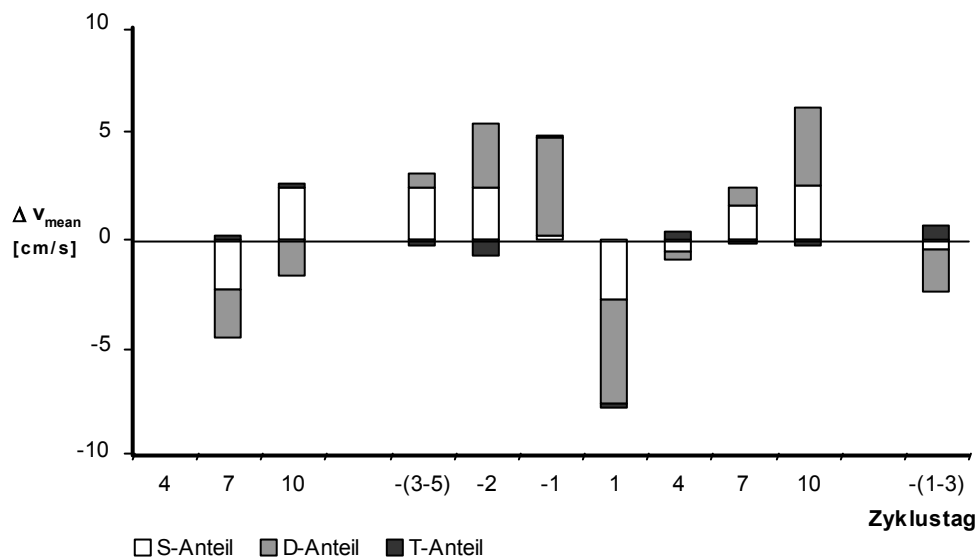


Abbildung V: Blutflussveränderungen bei der dominanten Arteria uterina mit ihren $\Delta(S)$ -, $\Delta(D)$ - und $\Delta(T)$ -Anteilen (Probandin 21)

Die Abbildung zeigt, dass die drei Komponenten nicht zwangsläufig die Ausrichtung der Gesamtveränderung der mittleren Blutflussgeschwindigkeit (Δv_{mean}) aufwiesen. Das bedeutet, eine positive Änderung des systolischen Kurvenanteils, die oberhalb der Nulllinie aufgezeichnet wurde, wurde durch eine negative Änderung des diastolischen Kurvenanteils, die unterhalb der Nulllinie aufgezeichnet wurde, aufgehoben. In diesem Fall zeigte die v_{mean} -Veränderung, als Summe dieser drei Komponenten insgesamt kaum eine Änderung. Auch die auf Veränderungen des Herzzyklus zurückzuführende T-Komponente unterstützte eine systolisch-diastolische Veränderung gleichläufig oder verringerte sie gegenläufig.

In dieser exemplarischen Darstellung deutet sich der sehr geringe Anteil des $\Delta(T)$ an der Gesamtveränderung Δv_{mean} an. Im gesamten Zyklus dieser Probandin trug der Anteil der T-Komponente ($\Delta(T)$) mit durchschnittlich 0,3 cm/s zu 8% an der gesamten Blutflussveränderung Δv_{mean} von 4,1 cm/s bei. Beim periovulatorischen Anstieg betrug der T-Anteil sogar nur 2% und beim mittlutealen Anstieg 6% der absoluten Gesamtveränderung.

Die übrigen Probandinnen zeigten während der Messreihe ebenfalls geringe Pulsfrequenz-Variationen, so dass hier auch von nur geringem $\Delta(T)$ auszugehen war.

Eine Auswertung aller Messungen dieser Arbeit wurde nicht vorgenommen, da die theoretischen Überlegungen anhand einer speziellen Spektralkurve durchgeführt wurden, die nur auf 75,1% der uterinen Arterien und nicht auf die intra- und extraovariellen Arterien zutraf.

Eine Probandin der Altersgruppe der 20-25jährigen Frauen stellte mit relativ hoher Pulsfrequenzvarianz eine Ausnahme dar. Bei ihr trug der Anteil der T-Komponente ($\Delta(T)$) mit durchschnittlich 0,9 cm/s zu 21% an der gesamten Blutflussveränderung (Δv_{mean}) von 4,3 cm/s bei. Da in diesem Fall die Spektralkurve vorlag, die den postulierten Forderungen (s.S.8) entsprach, wurde wie im vorherigen Beispiel eine entsprechende Auswertung vorgenommen.

Aus der Abbildung VI wird deutlich, dass selbst in diesem Fall eine Variation der Herzzykluslänge keine maßgebliche Beeinflussung auf die perioovulatorischen und mittlutealen v_{mean} -Veränderungen hatte.

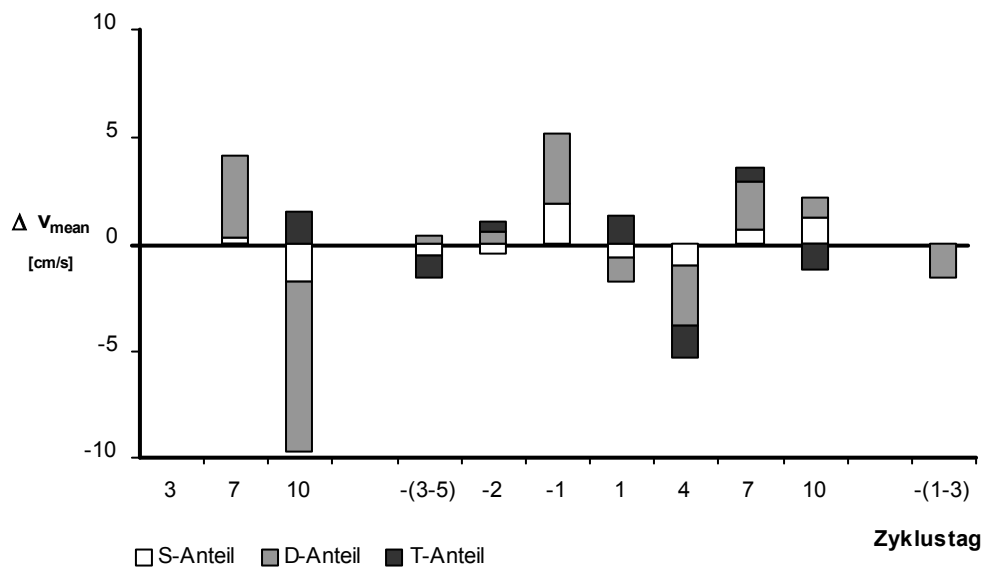


Abbildung VI: Blutflussveränderungen bei der dominanten Arteria uterina mit ihren $\Delta(S)$ -, $\Delta(D)$ - und $\Delta(T)$ -Anteilen (Probandin 18)

Insgesamt ließ sich anhand der beiden ausgewerteten Messreihen innerhalb des Probandinnenkollektives, wobei eine von denen das Extrem der Pulsfrequenzvarianz darstellte, die Annahme aufstellen, dass eine Herzzykluslängenvariation an der Gesamtveränderung des Blutflusses innerhalb dieser Untersuchungsreihen keine Rolle spielte und somit eine Änderung signifikanter perioovulatorischer und mittlutealer Blutflusszunahmen nicht durch die Herzzykluslängenvariation (T-Anteil) statt fand.

Diskussionswürdig sind innerhalb dieser beiden Messreihen weiterhin die stark variierenden Verhältnisse der $\Delta(S)$ - und $\Delta(D)$ -Anteile an den Gesamtveränderungen Δv_{mean} . Dieser Nachweis bietet bei oben dargestellten Abhängigkeiten eine zusätzliche Unterstützung für die fehlende proportionale Veränderung des Messparameters PI bzw. RI zur Veränderung der mittleren Blutflussgeschwindigkeit v_{mean} .

Ob ein spezifisches $\Delta(S)/\Delta(S)+\Delta(D)$ -Verhältnis zu bestimmten Zeitpunkten im Zyklus, personen-spezifisch oder altersabhängig auftritt, konnte im Zusammenhang dieser Arbeit nicht untersucht werden, da sich die Berechnung der $\Delta(S)$ -, $\Delta(D)$ - und $\Delta(T)$ -Anteile an der Gesamtveränderung nur mit der oben postulierten spezifischen Spektralkurvenform möglich war.

Wenn es gelänge, die neuen Kenngrößen für jegliche Spektralkurvenformen zu entwickeln und spezifische Verhältnisse dieser neuen Kenngrößen zu bestimmten Zeitpunkten im Menstruationszyklus sowie Veränderungen im Alter zu erkennen, könnten sich weitere Erklärungsansätze von Infertilität mit zunehmendem Alter ergeben.